UNIVERSITE DE BORDEAUX II

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences médicales

ANNEE 1971 - THESE N° 286

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES HYPERÉOSINOPHILIES A PROPOS D'UN CAS PROBABLE DE LARVA MIGRANS VISCÉRALE A TOXOCARA CANIS

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 22 décembre 1971

par

Michel-Philippe ALLIAT

né le 24 janvier 1937, à Marsac (Charente)
Ancien Externe des Hôpitaux

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. R. PAUTRIZEL	*Professeur*	Président
G. CABANIEU,	*Agrégé*	Juges
J. TRIBOULEY,	*Agrégé*	Juges
G. COURTY,	*Agrégé*	Juges

IMPRESSION OFFSET, 28, rue du Maréchal-Joffre - BORDEAUX - Tél. 52.95.36

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543911_0033

U N I V E R S I T E   D E   B O R D E A U X   I I

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences médicales

ANNEE 1971 - THESE N° 286

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES HYPERÉOSINOPHILIES A PROPOS D'UN CAS PROBABLE DE LARVA MIGRANS VISCÉRALE A TOXOCARA CANIS

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 22 décembre 1971

par

Michel-Philippe ALLIAT

né le 24 janvier 1937, à Marsac (Charente)
Ancien Externe des Hôpitaux

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. R. PAUTRIZEL *Professeur*	....	Président
G. CABANIEU, *Agrégé*	....	Juges
J. TRIBOULEY, *Agrégé*	....	Juges
G. COURTY, *Agrégé*	....	Juges

IMPRESSION OFFSET, 28, rue du Maréchal-Joffre - BORDEAUX - Tél. 52.95.36

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon père et à ma mère,

Reconnaissant pour tous les sacrifices
qu'ils ont consentis à mon égard.
Qu'ils trouvent ici un gage de mon amour.

A ma grand'mère,

En témoignage de mon affection.

A mes frères et mes soeurs,

A mes beaux-frères et à ma belle soeur,

A toute ma famille et à tous mes amis.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT,

Monsieur le Professeur RIVIERE

Monsieur le Professeur COURCELLE

Monsieur le Professeur TESSIER

Monsieur le Professeur BATTIN

Monsieur le Professeur DUBARRY

Monsieur le Professeur CABANIEU

Monsieur le Docteur PHILIP

Hommages respectueux.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE BORDEAUX.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur COURTY

Maître de conférences, agrégé de Pneumo Phtisiologie

Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez appris à écouter et à respecter le malade.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

Monsieur le Professeur TRIBOULEY

Maître de conférences, agrégé de Parasitologie

Médecin des Hôpitaux.

Nous vous remercions d'avoir bien
voulu siéger parmi nos juges.

A Monsieur le Professeur CABANIEU

Maître de conférences, agrégé de Médecine Générale et Thérapeutique

Médecin des Hôpitaux, Chef de Service.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Vous nous avez accueilli dans votre service et permis de bénéficier de votre enseignement clinique et de votre savoir.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre sincère et très respectueuse gratitude.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur PAUTRIZEL

Professeur d'Immunologie et Biologie parasitaire
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Biologiste des Hôpitaux - Docteur ès-Sciences
Expert de l'Organisation Mondiale de la Santé
Croix de Guerre 1939-1945
Officier des Palmes Académiques
Médaille de vermeil du Service de Santé de la Marine
Officier du Mérite Sénégalais.

Vous nous avez accueilli avec amabilité et nous avez prodigué votre aide efficace et vos conseils éclairés.

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Permettez-nous de vous témoigner notre profond respect et notre reconnaissance.

PLAN D'ETUDE

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE - OBSERVATION	4
DEUXIEME PARTIE : REVUE GENERALE ET ASPECTS ACTUELS DE TOXOCARA CANIS	24
A/ - Introduction	25
B/ - Généralités sur Toxocara Canis	26
C/ - Symptomatologie	41
D/ - Diagnostic	57
E/ - Evolution et traitement	72
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION	82
A/ - Pneumopathies à précipitines	83
B/ - Infestation à Toxocara Canis	85
C/ - Evolution vers une Collagénose	95
CONCLUSION	100

oOo

INTRODUCTION

Par éosinophilie, on désigne un trouble sanguin caractérisé par une augmentation notable des éosinophiles, c'est-à-dire un taux supérieur à 5 % ou 500 éléments par mm3 en valeur absolue. Face à une telle découverte, fruit souvent d'examens systématiques, le praticien se trouve parfois désemparé (31).

Sans s'attacher à la rigueur des chiffres et des classifications, il semble que l'on puisse distinguer trois groupes de maladies selon l'intensité des perturbations de la formule sanguine :

I/ - L'éosinophilie "modérée - de 5 à 10 % - où parallèlement à l'augmentation des acidophiles, l'on constate une diminution des neutrophiles. On évoquera alors :

- les états allergiques : asthme et "équivalents", manifestations cutanées.
- les intoxications médicamenteuses.
- mais aussi certaines parasitoses : soit qu'elles soient peu éosinophilogènes : infestations à oxyures, toenia, trichocéphale, soit qu'il s'agisse de parasitoses déjà anciennes découvertes dans leur phase chronique : distomatose, trichinose, hydatidose...

II/ - L'éosinophilie "forte" - de 10 à 40 % - avec augmentation simultanée des éléments acidophiles et des autres polynucléaires :

- intoxications professionnelles.
- certaines hémopathies : Hodgkin, formes éosinophilogènes de leucémies myéloïdes ou lymphoïdes.
- certains cancers épithéliaux.

- quelques parasitoses autochtones : ascaridiose et syndrome Loefflérien.

III/ - L'éosinophilie "massive" que l'on qualifie aussi de forte ou d'hyperéosinophilie. Supérieure à 40 %, elle entraîne une leucocytose importante. Cliniquement, cette éosinophilie est surtout le fait de certaines parasitoses et de quelques collagénoses.

Une zoonose, dont l'étude systématique revient surtout à Beaver, due à l'ascaris du chien - Toxocara Canis - outre ses manifestations cardio-pulmonaires, neurosensorielles et son hépatomégalie, se caractérise aussi par une éosinophilie massive.

Notre observation rapportera un cas probable de cette helminthiase. Nous ferons le point actuel de cette pathologie avant de discuter les perspectives intéressantes et les explications à certaines hyperéosinophilies, ou à quelques tableaux cliniques encore mal définis, que cette parasitose nous offre.

oOo

PREMIERE PARTIE

OBSERVATION

C'est à l'âge de 36 ans que Mme La..., mère de trois enfants, habitant PEYREHORADE dans les Landes, voit s'installer des crises de dyspnée asthmatiformes. D'abord amélioré par les bronchodilatateurs, progressivement l'état respiratoire s'aggrave. Soit à l'occasion de surinfection, soit "sine materia", la dyspnée apparaît, mal contrôlée par le traitement symptomatique, elle persiste, devient permanente.

Devant l'importance, la durée, la fréquence de ces crises, son médecin traitant, le Dr. Ta..., décide en octobre 1968 de la faire hospitaliser à BIARRITZ pour bilan.

A la suite de ses investigations, le Dr. Fi... pneumologue allergologue conclut :

- à une diminution de la capacité vitale en relation avec la scoliose importante de cette malade.

- à une sensibilité particulière aux poussières de maison, aux proteus et klebsiella.

Par ailleurs, le taux d'éosinophiles est à 1 %. L'électrocardiogramme est normal.

Il propose :

- un traitement au long cours avec antibiothérapie discontinue et antifungiques, plus corticothérapie d'appoint.

- une désensibilisation aux antigènes découverts.

La malade revient chez elle courant décembre 1968. Le Dr. Ta... met en train la thérapeutique proposée. Mais, dès la troisième dose, il doit suspendre la désensibilisation, à cause d'une réaction importante de sa malade, qu'il traite par des corticoïdes.

Sous cette couverture presque permanente, avec des améliorations passagères, l'état respiratoire de Mme La... semble se stabiliser un temps. Cependant, en 1969, puis durant l'été 1970, deux états de mal asthmatiformes ne rétrocèdent qu'avec une dizaine de perfusions à domicile d'ACTH et de thiamphénicol.

De plus, l'état général de cette malade se détériore ; à l'asthénie s'ajoutent amaigrissement, lassitude, anxiété. Un temps, son médecin pense à une distomatose - trois cas dans la région ces dernières années - mais les investigations sont négatives.

Devant ces troubles, et à l'occasion d'un nouvel épisode respiratoire, le Dr. Ta... l'adresse au service du Professeur CABANIEU, avec la lettre suivante :

21/9/1970

"Mme La... présente depuis deux ans un asthme sévère entraînant une dyspnée continue s'exacerbant en crises dont je viens de plus en plus difficilement à bout par des perfusions... Son état est certainement aggravé par une importante cyphoscoliose et une forte neurotonie. Elle a beaucoup maigri...".

Cette malade se présente en état de mal asthmatique. Elle est mise sous perfusions avec polyantibiothérapie et bétaméthasone et en aérosol un cocktail broncholytique.

A l'examen, on note une certaine exophtalmie, mais surtout on est frappé par la maigreur importante de cette malade : 41 Kgs pour 1,62 m. La déformation thoracique de Mme La... rend l'auscultation difficile : en plus de la bradypnée expiratoire, on perçoit des ronchus diffus dans les deux champs pulmonaires. Le coeur est régulier, mais rapide, constamment aux environs de 120/m.

Le foie sensible est un peu augmenté de volume. Le reste de l'examen est normal.

Dans les antécédents, on relève :

- dans l'enfance : une coqueluche. Il y a quatre ans : une sinusite dont l'investigation fut négative.

- des manifestations cutanées à type de plaques érythémateuses prurigineuses étaient apparues lors d'une intervention chirurgicale pour appendicectomie.

- en outre, la malade avait présenté trois grossesses avec accouchements eutociques.

L'amélioration de l'état respiratoire est assez rapide ; au bout de quatre jours, on peut arrêter les corticoïdes. L'état neurotonique devient lui aussi plus satisfaisant grâce aux tranquillisants.

Dans le bilan paraclinique, effectué avant mise en train du traitement, on retient particulièrement :

- <u>Sang</u>

° NF GR : 4 600 000/mm3

GB : 13 000 dont 76 % de neutrophiles

et 10 % d'éosinophiles : ce taux un peu élevé correspond à celui fréquent dans les crises d'asthme.

° La VS est à 35 mm la 1ère heure, 45 mm pour la 2ème heure

° Protides totaux : 100 gr avec albumine 51 g
globuline 49 g
dont gamma-globuline 17 g

- <u>Urines</u>

Nombreuses hématies, leucocytes et des Klebsiella.

- <u>Selles</u>

Absence de parasites et d'éléments parasitaires.

- <u>Résultat trio-tétrasorb en faveur d'une euthyroïdie</u>

Le reste de la biologie est normal.

La radiopulmonaire, outre la scoliose, met en évidence une légère surcharge des bases avec scissurite à droite. Le transit gastrique est normal.

A l'examen O.R.L. : pas de signe de muqueuse allergique.

En résumé, Mme La..., soignée depuis deux ans pour asthme allergique et microbien, est hospitalisée dans le service en état de mal, qu'un traitement symptomatique améliore rapidement. Sans antécédents notoires, le bilan clinique permet de noter, outre son asthme infecté, une cyphoscoliose et une atteinte importante de l'état général ; les examens complémentaires montrent une certaine éosinophilie, une hypergammaglobulinémie, mais ni anémie, ni parasitose connue.

27/9/1970

C'est-à-dire trois jours après l'arrêt des corticoïdes, notre malade se plaint d'un malaise général, de douleurs diffuses, de céphalées, de nausées accompagnées de vomissements, de palpitations et d'une asthénie considérable. La température monte à 38°, les sueurs sont abondantes. La tachycardie est autour de 110/130/m.

3/10/1970

Alors que la température devient oscillante à recrudescence vespérale autour de 38.5°/39°, la numération indique : GR : 4 120 000 - GB : 11 600. La formule surtout

accuse 40 % de neutrophiles et 44 % d'éosinophiles.

9/10/1970

L'immunoélectrophorèse indique une augmentation globale des trois immunoglobulines : IgE, IgM, IgA. Le test de transformation lymphoblastique (TTL) est ininterprétable du fait de l'abondance des éosinophiles. La nouvelle formule sanguine confirme l'éosinophilie massive avec 61 % d'acidophiles pour 21 000 GB, et 63 % le surlendemain. Le premier dosage isotopique des IgE donne le résultat suivant : 4 300 nanogrammes/ml donc bien supérieur au taux habituel : 250 ng/ml. Toutes ces données semblent en faveur d'un processus d'hypersensibilisation.

Par ailleurs, la cuti est négative. Dans les crachats, on note des germes saprophytes. Les tests hépatiques de floculations sont un peu perturbés : Kunkel zn 38 U, Popper 50 U au lieu de 25 U. D'ailleurs, le foie est un peu augmenté de volume. La tension est revenue à 10/6 au lieu de 12/7 à l'entrée.

Après avoir passagèrement augmenté les antibiotiques, en absence d'amélioration et pensant à une fièvre induite par notre traitement, on suspend celui-ci sans résultat. Malgré l'absence de parasites à une nouvelle analyse coprologique, il est décidé de mettre en oeuvre une enquête parasitaire complète face à ce tableau d'hyperéosinophilie qui ne fait pas ses preuves.

14/10/1970

Les résultats sérologiques sont les suivants :

Par fixation du complément	(Sérodiagnostic de la bilharziose : négatif
	(" de la distomatose : négatif
	(" de l'hydatidose : positif
	(Jusqu'au 1/4 : réaction assez peu significative, car trop faible, orientée plutôt vers une réaction croisée avec une autre parasitose.

16/10/1970

Même résultat des sérodiagnostics, celui de la trichinose est de plus négatif.

17/10/1970

Enfin, l'immunodiffusion montre :

- une réaction négative avec des antigènes distomiens hydatiques et de la trichine.

- une réaction fortement positive avec ceux de Toxocara Canis et Cati.

Les intradermo-réactions distomiennes et hydatiques se révèlent négatives. On ne pratique pas celles à base d'antigènes toxocariens, car les accidents anaphylactiques sont fréquents.

En conclusion de ces investigations, la mise en évidence indirecte de l'intervention de Toxocara Canis fait évoquer le Syndrome de Larva Migrans Viscéral dû à l'Ascaris du chien, qui expliquerait à la fois l'importante altération de l'état général, la fièvre, l'atteinte hépatique et l'hyper-éosinophilie massive.

19/10/1970

On entreprend le traitement spécifique de cette affection : 4 comprimés de thiabendazole en une prise durant 4 jours, sous protection antihistaminique, corticoïde et vitaminique (p) pour prévenir toutes manifestations anaphylactiques vasculaires au cours des phénomènes de lyse parasitaire.

Durant cette période, l'état de notre malade reste précaire. L'hépatomégalie est importante, lisse, homogène, douloureuse, dépasse de 5 cm le rebord costal droit. Des malaises faits d'états nauséeux, de douleurs épigastriques, d'hypotension, de céphalées sont fréquents, mais régressent grâce aux traitements symptomatiques.

Alors que l'hyperéosinophilie était à 60 % de 12 000 GB dès le début de notre traitement, elle passe à 52 %, mais de 22 000 GB.

Les tests hépatiques sont les suivants :

- Bilirubine indirecte 5,5 mg
- Phosphatases alcalines 28 U
- T G O 70 U
- Cholestérol tombe de 2,24 à 1,58 gr.

<u>21/10/1970</u>

Ce tableau probable de Toxocarose se complique d'une petite hémoptysie qui fait penser à une embolie pulmonaire ; la radio confirmera : image ronde hétérogène de la base du poumon droit. Le surlendemain, alors que les crachats rouillés persistent, Mme La..., toujours fébrile, très asthénique redevient agitée et dyspnéique ; si l'image radiologique de la base droite demeure, elle devient plus floue, et surtout on est frappé par la présence d'images micronodulaires, généralisées dans les deux champs pulmonaires : on évoque un oedème pulmonaire. Le pouls est à 150/m, la tension artérielle à 9/6. La malade est mise sous diurétiques et tonicardiaque ; on poursuit les anticoagulants.

A cette date l'on constate, au niveau de l'extrémité des deux premiers doigts de la main gauche, des phénomènes de cyanose intense, indolore, persistante : embolie, allergie médicamenteuse ou complication de la toxocarose ?

De plus, alors que cette malade se plaignait depuis quelques jours de crampes douloureuses persistantes, insomniantes de la cheville droite, et que l'on avait noté une hyporeflexie rotulienne et achiléene bilatérale, ce jour apparaît une paralysie du sciatique poplité externe droit avec chute du pied.

<u>25/10/1970</u>

Alors que l'on continue de prescrire 1,5 mg de bétaméthasone, on note une amélioration sensible : chute de la température autour de 37,5_, reprise de l'appétit ; l'hémoptysie a disparu, la dyspnée est moins intense, à la radio seule persiste l'image arrondie de la base droite. Le foie est moins volumineux et peu sensible.

Biologiquement, l'hyperéosinophilie massive à 85 % semble être un rebond consécutif au thiabendazole, phénomène courant avec cette thérapeutique. De plus, il existe une anémie hypochrome légère : 3 600 000 GR avec 12,9 gr d'hémoglobine. L'analyse des crachats hémoptoïques n'a montré ni parasites, ni bacilles, mais de la fibrine, des levures et des germes saprophytes.

4/11/1970

A cette date apparaissent des troubles oculaires entraînant vision floue, diplopie avec des paroxysmes, surtout au niveau de l'oeil droit. Le fond d'oeil ne révèle qu'un "remaniement maculaire" non spécifique.

D'autre part, une incontinence urinaire se manifeste. Enfin, lors d'une crise de tachycardie, l'E.C.G. montre quelques extrasystoles ventriculaires.

La radio pulmonaire objective, pour la seconde fois, des images diffuses à type de miliaire. L'hépatomégalie croît de nouveau : trois travées de doigts sous le rebord costal. La température est à 39° et la VS à 76 mm la première heure. L'éosinophilie est tombée à 36 % de 16 200 GB.

7/11/1970

Après cette nouvelle alarme, due soit à une insuffisance cardiaque, soit à un syndrome de type Loefflérien, l'état de Mme La... reste critique. Cachectique, très asthénique, tachycarde et fébrile, Mme La... voit persister la paralysie du sciatique poplité externe avec amyotrophie importante tandis que l'anémie s'aggrave : 2 880 000 GR et 11,5 gr/Hb. Des transfusions sont pratiquées.

10/11/1970

L'hypothèse d'une origine thyroïdienne aux tremblements fins des mains, à l'exophtalmie, et à la tachycardie persistante avec amaigrissement est rejetée par l'endocrinologue.

L'examen du Neurologue confirme la parésie du sciatique poplité externe et du babinski droit, l'hypoesthésie du pied gauche. Enfin, il pense que les troubles sphinctériens intermittents sont dûs à l'atteinte probable du cône terminal.

Quant au strabisme divergent gauche, il émet l'hypothèse d'une thrombose de l'arrière d'Adamkieviez avec atteinte possible des veines rétro-orbitaires, entraînant l'exophtalmie.

L'Ophtalmologiste pense :

- qu'à droite, la lésion maculaire est plus dégénérative qu'inflammatoire.
- tandis qu'à gauche, sur la veine temporale supérieure, existe une lésion exsudative fraîche de type périphlébitique qui entre tout à fait dans le cadre de la Toxocarose.

16/11/1970

On poursuit les investigations :

La laparoscopie pratiquée montre : "une lame d'ascite, une hyperhémie du péritoine pariétal sans lésion focalisée. Le foie est gros, bord antérieur tranchant à gauche,

mousse à droite... on ne voit pas de nodules ni de granulations, mais une discrète stéatose et capsulite diffuse".

° A l'examen histologique de la biopsie du loge droit, on note : "une atteinte hépatocellulaire modérée avec légère anisocytose, anisocaryose. Il existe une hyperplasie modérée des cellules de Kupffer. Par place, écartant les travées hépatiques les unes des autres, on observe de petits foyers faits d'éléments inflammatoires polymorphes surtout lymphohistiocytaires, s'accompagnant de quelques éléments éosinophiles.

Il n'y a pas d'importants nodules épithéloïdes, ni granulomes étendus. On ne remarque pas de parasites. Même image au niveau du lobe gauche.

En résumé, on retient une atteinte hépato-cellulaire modérée, avec quelques îlots d'hépatite interstitielle. Ce discret tableau pourrait être réactionnel à distance d'un granulome éosinophile plus important, non biopsié".

° Sur la biopsie musculaire du deltoïde, on remarque "des espaces interfasciculaires un peu élargis et fibreux avec quelques capillaires, et quelques îlots inflammatoires polymorphes. Il peut s'agir de remaniements séquellaires". Il semble donc que l'on puisse, à juste raison, en l'absence de lésion spécifique écarter l'hypothèse d'une périartérite noueuse.

° La ponction sternale montre "une moelle en réaction éosinophilique sans participation du stroma". En l'absence d'éléments anormaux, on abandonne l'idée d'une forme éosinophilogène de leucémie.

° Enfin, l'examen chimique du liquide céphalorachidien

de la ponction lombaire est normal. La cytobiologie est la suivante : absence de bacille de Koch, de germes, d'éosinophiles, peu de cellules : 0,22 mm3.

Cliniquement, Mme La ... qui est restée sous une corticothérapie importante depuis son traitement au thiabendazol, éprouve toujours les mêmes troubles oculaires. Le strabisme est permanent, l'acuité visuelle diminue. La parésie du sciatique poplité externe est stationnaire malgré la vitaminothérapie, et un essai de rééducation.

La cyanose des extrémités des doigts a des dimensions plus réduites, mais reste intense et présente des signes de nécrose.

<u>27/11/1970</u>

Devant un début d'escarre, des nodules qui semblent s'infecter au niveau du coude gauche, une hypertrichose modérée, on diminue la corticothérapie.

Biologiquement : La VS se stabilise à 20 mm (1ère heure), les gamma globulins sont à 14,3 g, l'éosinophilie à 3 % de 7 600 GB, mais les protides chutent à 53 g/l avec un rapport A/G : 0,69.

Enfin, les fonctions rénales sont médiocres :

- 1,22 g d'albumine dans les urines
- clearance de l'urée à 65 %
- PSP montrant une élimination basse 4 % et 28 %, après la 15ème et la 70ème minute.

8/12/1970

A nouveau s'installe une température croissante et oscillante à une tentative de réduction plus importante de la corticothérapie. La malade présente une crise de dyspnée intense avec sueur, pâleur, nécessitant oxygénothérapie d'appoint. L'électrocardiogramme montre pour la première fois en V5/V6 des signes d'ischémie sous-endocardique.

12/12/1970

Décès subit de Mme La... à 14 heures.

° A l'autopsie, macroscopiquement on note :

- Foie : volumineux, lisse, homogène, pesant 2,500 Kg, petite lame d'ascite.

- Poumons : congestionnés.

- Coeur : épanchement péricardique peu important, pas de lésions valvulaires apparentes, pas de thrombus.

- Thyroïde : de volume normal, pas de nodule.

°° L'examen anatomopathologique met en évidence au niveau :

- de la thyroïde : tendance à la dilatation des vésicules thyroïdiennes. Quelques remaniements inflammatoires interstitiels.

- <u>du foie</u> : dilatation et discrète congestion des capillaires radiés. Légère atteinte hépatocellulaire avec stéatose modérée (10-15 %) et quelques surcharges pigmentaires. On note des îlots inflammatoires - semblables à ceux de la ponction biopsie - disséminés et polymorphes. On ne remarque ni parasites ni granulomes très importants.

- <u>Myocarde</u> : l'examen montre la présence de plusieurs coulées et nappes d'éléments inflammatoires plasmo-lympho-histiocytaires avec nombreux éosinocytes, qui s'organisent en plusieurs images de granulomes assez étendus et d'âges différents à disposition parfois périvasculaires, à l'intérieur de territoires remaniés, scléreux.

En résumé, image d'un coeur sénile, avec remaniements scléreux et formations granulomateuses en voie de régression, pouvant évoquer un processus de sensibilisation. Par ailleurs, quelques atteintes des fibres cardiaques, mais pas de parasites.

En conclusion, l'atteinte thyroïdienne peut être consécutive à une maladie du collagène. Au niveau du myocarde, si l'on ne peut écarter cette hypothèse, il peut s'agir plus généralement d'un processus de sensibilisation.

En conclusion :

De cette observation longue et touffue, nous pouvons dégager quelques grandes lignes directrices :

1°/ Quant aux symptômes

Cette malade a présenté une atteinte plurifocale

que l'on peut schématiser en quatre tableaux cliniques :

- au niveau de la peau : purpura ou thrombose des extrémités, peut-être "nodules allergiques" aux coudes.

- atteinte neuro-sensorielle : hyporeflexie des membres inférieurs, babinski et paralysie du sciatique poplité externe droit ; exophtalmie bilatérale et strabisme gauche.

- atteinte digestive : douleurs abdominales, nausées et vomissements, anorexie et forte hépatomégalie.

- atteinte cardio pulmonaire : en dehors de son asthme, embolies et oedèmes aigus pulmonaires à répétition, et surtout tachycardie permanente inaccessible aux tonicardiaques.

Biologiquement, il fallait noter :

- une atteinte hématologique : hyperéosinophilie massive, leucocytose, anémie hypochrome.

- les perturbations légères des fonctions hépatiques et rénales terminales.

- enfin modifications des protides : diminution des albumines contre augmentation notoire des gamm-globulines, surtout des IgE.

2°/ Quant à l'évolution

On peut diviser l'anamnèse en trois périodes malgré les améliorations et les rechutes successives :

- le tableau asthmatiforme de l'entrée dans le service, dont la résolution fut rapide sous corticothérapie.

- la mise en évidence biologique de réactions probables de toxocarose.

- les complications, dont la diversité, la multiplicité d'atteinte viscérale vont aussi dans le sens d'un syndrome de Larva Migrans viscérale comme nous essaierons de le démontrer en reprenant l'état actuel de la question.

3°/ Quant au diagnostic

- la tachycardie, l'amaigrissement, la légère exophtalmie, les tremblements auraient pu orienter vers une hyperthyroïdie, mais cette éventualité a été écartée.

- l'hépatomégalie, l'éosinophilie, le tableau pulmonaire pouvaient faire penser à une parasitose de type distomien, mais les examens de selles répétés, et surtout l'enquête biologique, restèrent négatifs.

- face à ces manifestations cliniques multiples, à cette atteinte rénale débutante, à ces signes hématologiques, la périartérite noueuse semble être un diagnostic plausible chez cette jeune asthmatique, mais outre la biopsie musculaire non significative, l'évolution rapide et les données nécropsiques sont allées contre cette possibilité.

Au demeurant, la clinique et surtout la biologie - hyperéosinophilie, dosage des IgE, réactions immunologiques spécifiques - sont de l'avis des parasitologues, en faveur d'une zoonose type Larva Migrans, dont la cause la plus fréquente demeure le toxocara canis.

Nous allons essayer de faire le point actuel de ce nouveau syndrome, proche par maints côtés des collagénoses avant d'en discuter l'application à notre observation.

oOo

Date	Leucocytes mm3	Eosinophiles	
		en %	en valeur absolue
22/09/70	13 000	10 %	1 300
02/10/70	11 600	44 %	4 640
09/10/70	21 000	61 %	12 810
12/10/70	19 600	63 %	11 448
16/10/70	12 000	60 %	7 200
19/10/70	MINTEZOL		
20/10/70	22 000	52 %	11 440
26/10/70	13 600	83 %	11 288
28/10/70	18 600	60 %	11 660
02/11/70	16 600	41 %	6 806
05/11/70	16 200	36 %	5 832
10/11/70	20 400	32 %	7 028
27/11/70	7 600	5 %	380
03/12/70	12 800	3 %	384
08/12/70	8 600	2 %	172

Tableau 1 : Evolution de la NFS

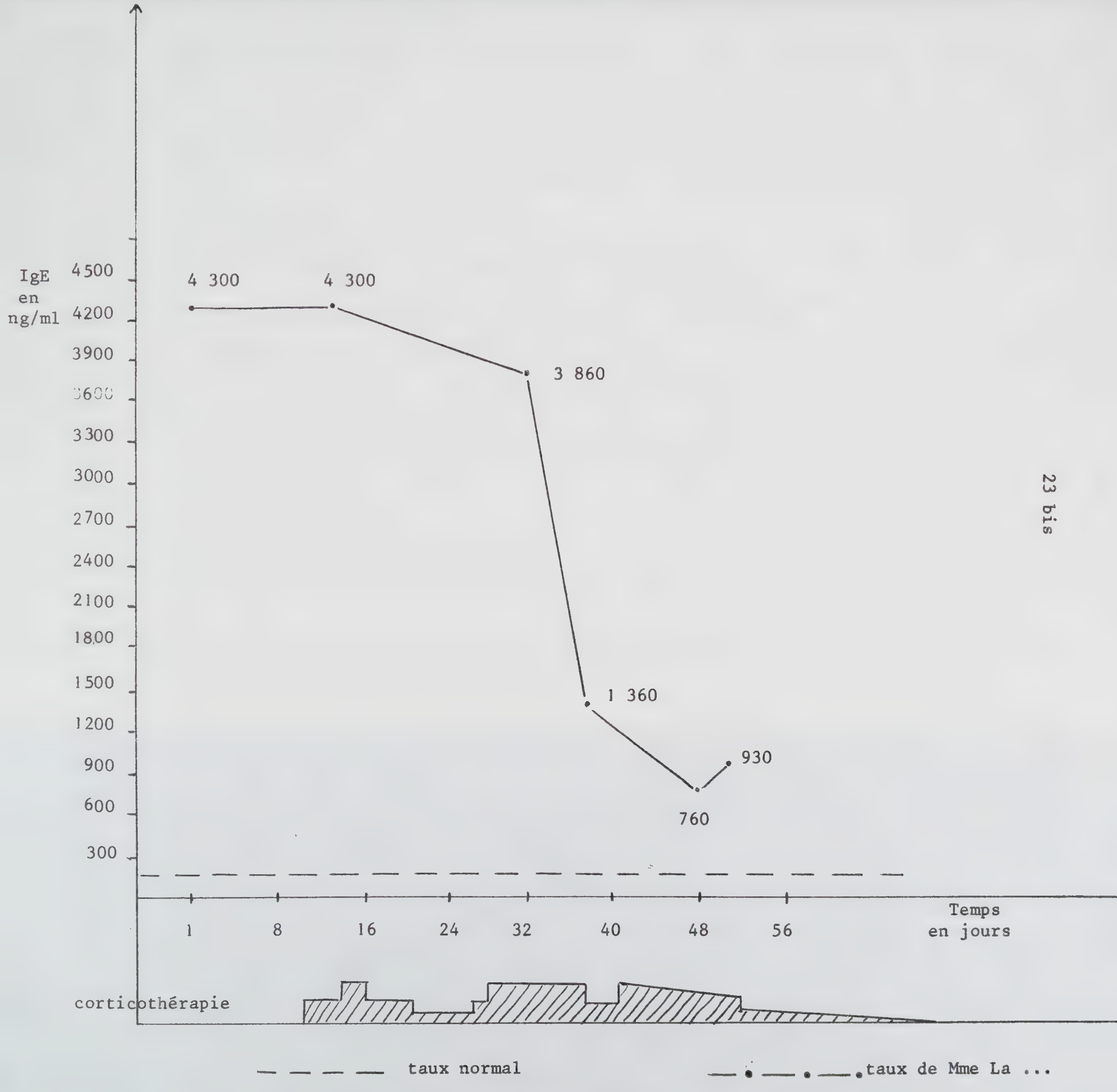


TABLEAU 2 : DOSAGE DES IgE et CORTICOTHERAPIE

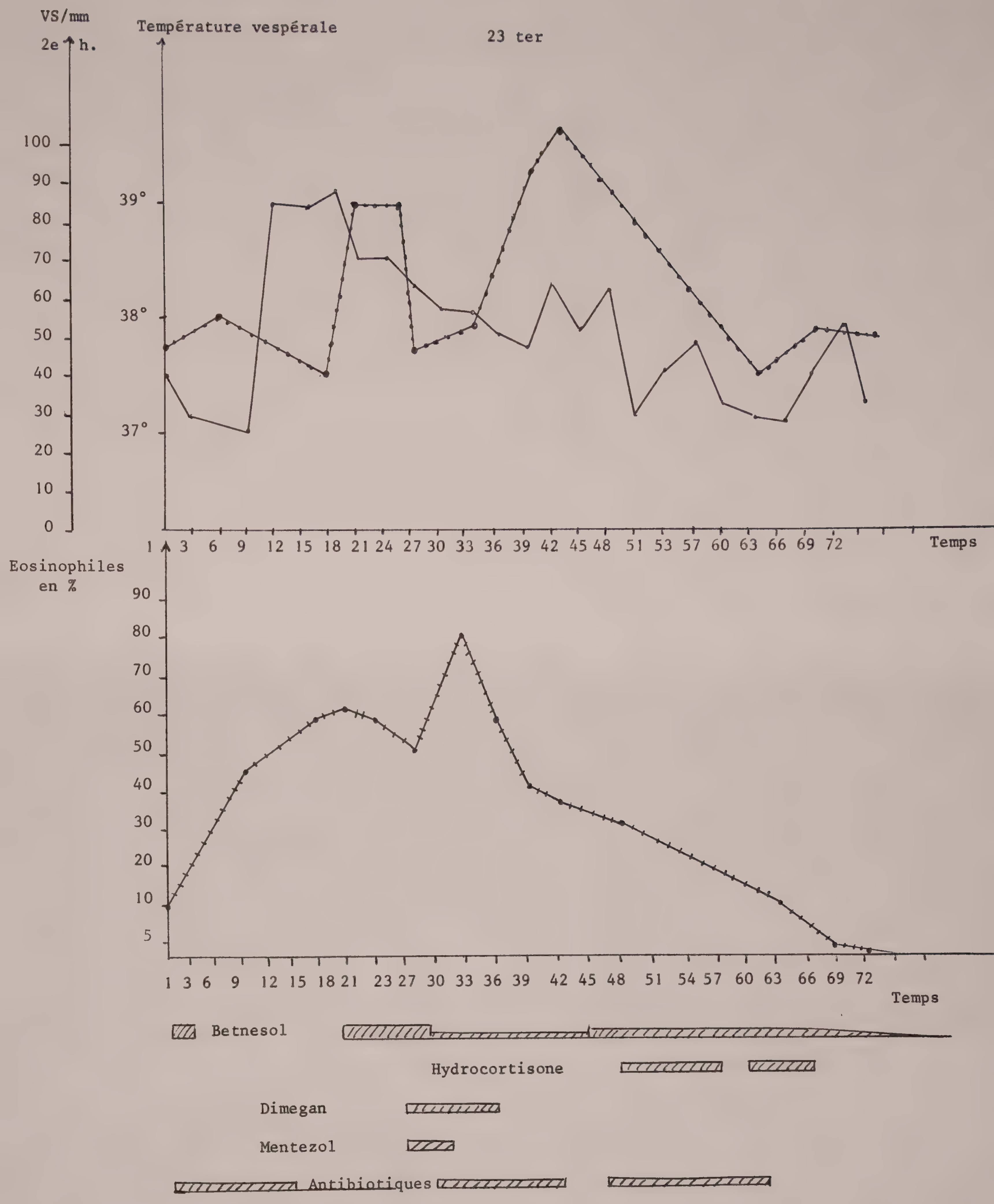


TABLEAU N° 3 - EVOLUTION DE : VS —•—•—•—•—

Température ————

Eosinophilie —+—+—+—+—

en fonction du traitement

DEUXIEME PARTIE

REVUE GENERALE ET ASPECTS ACTUELS

DE TOXOCARA CANIS

A/ INTRODUCTION : Larva migrans et impasse parasitaire.

Le cycle évolutif d'un parasite ne va pas parfois sans rencontrer quelques obstacles tissulaires : certains vont être franchis, d'autres sont insurmontables et constituent "les impasses parasitaires" vraies. C'est ainsi que la maturation de l'oeuf infestant jusqu'au stade larvaire puis à l'helminthe adulte, pondant à son tour des oeufs, peut être perturbée. A cause de la spécificité du couple hôte-parasite, un vers de biotype donné ne peut parfois s'adapter à l'hôte occasionnel, d'attente ou "paraténique" comme l'appelait Baer en 1951.

Le terme de "Larva Migrans" - en exprimant par là cette errance, cette divagation, vers une solution de non retour - est connu depuis longtemps. Mais, comme le dit le Professeur Galliard (53), le syndrome de Larva Migrans "s'applique maintenant de façon stricte" à deux tableaux cliniques :

1) Larva Migrans cutanée, déjà ancienne, attribuée depuis 1925 à des larves strongyloïdes infectantes d'ankylostome du chien. On parle aussi de "dermite linéaire", ou vermineuse rampante, ce qui correspond au "creeping desease" des anglais.

2) Le syndrome de Larva Migrans viscérale, dû à la migration dans l'organisme humain de larves de l'ascaris vulgaire du chien : Toxocara Canis.

Il existe d'ailleurs d'autres impasses parasitaires, c'est le cas :

- de la "dermite des baigneurs" dans les étangs, due à la pénétration transcutanée de larves parasites d'oiseaux.

- du granulôme éosinophile du tube digestif, causé par la consommation de poissons mal cuits, hareng en particulier.

Au demeurant, comme le disait Beaver lui-même, à Paris en 1962, lors d'une réunion d'information sur les hyperéosinophilies : "Le Toxocara Canis, ascaris du chien, cosmopolite et très répandu, fournit un des meilleurs exemples de zoonose à helminthes provoquant une hyperéosinophilie chez l'homme. Le parasite pathogène pour l'homme ne poursuit cependant pas son développement complet" : c'est qu'il s'égare en impasse biologique (107).

B/ GENERALITES SUR TOXOCARA CANIS

L'intérêt de ce syndrome vient de l'explication qu'il pourrait apporter à certains tableaux cliniques difficiles à cerner et à définir nosologiquement, aussi bien en ce qui concerne les éosinophilies dites familiales, essentielles, tropicales... que les atteintes pluri-viscérales avec hépatomégalie, signes pulmonaires, manifestations neuro-sensorielles.

I/ - Historiquement

Bien que de nombreux cas cliniques aient été à juste titre, semble-t-il, imputés a posteriori au Toxocara Canis, le bénéfice de l'observation princeps revient à Beaver et Coll. en 1952 (10).

- Perlingiero et Gyözgy décrivent en 1947 un cas d'éosinophilie enfantine avec hypertrophie hépatique, anémie et fièvre (104).

- Deux ans plus tard, Zuelzer et Apt de Détroit observent un groupe de huit enfants présentant le même syndrome caractérisé par : un tableau pulmonaire, une fièvre élevée, un foie volumineux parsemé de granulômes éosonophiles, une anémie, une hypergammablobulinémie et une éosinophilie importante. Ils pensent même à une étiologie liée à une géophagie. L'histologie montre qu'il s'agit de lésions inflammatoires sans doute d'origine allergique (139).

- Mercer en 1950, découvre des larves de nématodes dans le foie d'une fillette de 2 ans, qui, par ailleurs, émet un ascaris lumbricoïde de 10 cm. Il en conclut que ces larves hépatiques représentaient la forme immature de ce même parasite (86). L'année suivante, Behrer semble confirmer ce diagnostic par la découverte concomitante d'ascaris humain dans les selles et des sections de larves sur des coupes de foie.

- C'est en 1952 que Beaver et Coll. de la Nouvelle Orléans, étudiant le cas de trois enfants présentant le même tableau clinique, identifient exactement à partir d'une biopsie du foie le nématode en question : c'est l'ascaris du chien, Toxocara Canis, décrit par Wernerdès (1782). De même que dans la larva migrans cutanée, il s'agit de larves de parasites étrangers à l'homme s'égarant dans les tissus jusqu'à l'organe "piège" terminal. Il qualifie ce syndrome par analogie de "Larva Migrans Viscérale".

- Un an plus tard, Milburn et Ernst décrivent un autre cas d'évolution bénigne. La même année Brill et Beaver rapportent un cas mortel (30).

- Il est intéressant de noter que Goult et Webb, étudiant cinq cas semblables dans le Sud de l'Inde en 1957, suggèrent que l'invasion du foie

et des poumons serait la cause de l'éosinophilie tropicale.

2/ - La fréquence

Les chiffres à ce sujet ne sont pas toujours significatifs, car les enquêtes systématiques sont rares et portent sur une population limitée, localisée géographiquement, aussi bien en ce qui concerne les échantillons humains qu'animaux.

Sans s'attarder à la rigueur des statistiques, il n'en reste pas moins qu'elles montrent le caractère ubiquitaire de cette zoonose, l'importance du réservoir, le risque permanent d'infestation.

° Chez le chien, il s'agit d'une parasitose commune aussi bien dans le temps que dans l'espace (137-28) : c'est l'helminthe le plus fréquent, provoquant rarement des troubles. Peu de chiens échappent à ce nématode de la famille des ascarides ; les taux varient de 15 à 80 % selon les cas.

Une vieille enquête de 1940 à Calcutta mentionne même le chiffre de 85 %. En Angleterre, en 1965, à la suite de 250 nécropsies, Oldham trouve 6,4 % de chiens infestés. Dans une autre étude de 1950 à 1963, partant sur 9 000 analyses de selles, le Dr. Sloan rencontre une fréquence de 17,5 %, tout en notant une chute sans doute consécutive aux mesures vétérinaires de prophylaxie (137).

Même partiels, ces chiffres restent indicatifs de ce que Woodruff, dans un récent article, appelle "Une menace pour la santé publique".

Aux Etats-Unis, on note par exemple 20 % de chiens contaminés à Boston en 1956. Ehzenford, lors d'une vaste enquête menée en 1957, estime que sur les 25 millions de chiens, 1/3 des chiots, 1/4 des chiens adultes et 1/10ème des chiennes présentent des oeufs de larves de toxocara dans les selles. A cela s'ajoutent 30 millions de chats pouvant procurer un syndrome voisin.

A Mexico en 1967, Styles, étudiant 120 chiots, constate que 93 % sont infestés.

° Qu'en est-il en ce qui concerne l'infestation humaine ? Là encore quelques chiffres permettront de situer le problème. Plus de deux cents cas certains de Toxocara canis humains ont été publiés. A cela,s'ajoutent environ cinq cents cas "probables". Souvent pauci ou asymptomatique, la clinique ne permet pas toujours de mettre en oeuvre des recherches systématiques ; de plus, seule l'étude histologique apporte une certitude. Au demeurant avec Woodruff, on peut estimer qu'environ 2 % des personnes en bonne santé apparente sont contaminées par le Toxocara Canis (137). Par ailleurs au sein d'une même famille plusieurs enfants peuvent être atteints (39-61).

De plus, comme nous le verrons en envisageant la symptomatologie, une notion nouvelle se dégage qui pourrait être riche de développements. C'est ainsi qu'à l'origine de tableaux cliniques variés : poliomyélite, encéphalite, toxoplasmose, il semble que l'on puisse impliquer le rôle de la larve toxocarale comme vecteur.

Quoi qu'il en soit, l'étude épidémiologique va nous permettre de mieux situer cette pathologie nouvelle avant d'envisager le cycle évolutif de ce parasite.

3/ - L'enquête épidémiologique

a) *Géographiquement*

On rencontre le Toxocara Canis surtout dans les pays anglosaxons, peut-être parce que le chien y est plus qu'ailleurs, l'objet de soins et d'attentions. C'est aux Etats-Unis que le tableau clinique a été le mieux analysé. Depuis l'observation de 1952 (la première observation anglaise est publiée dans un numéro du Lancet en 1964), on a rapporté de nombreux cas à Porto Rico, Cuba, aux Philippines, en Angleterre, en Australie, aux Indes, ainsi qu'en Amérique Centrale et du Sud. Enfin, en France, le premier cas "probable" date de 1967 (22), alors que dès 1963 l'on avait rapporté un tableau clinique "susceptible" d'être imputé à ce parasite.

Cette dissimination géographique prouve bien encore le caractère ubliquitaire du réservoir et donc des possibilités d'infestation.

b) *Socialement*

Il semble bien que la vie dans des conditions sanitaires modestes sinon défectueuses, parfois misérables, les jeux au contact habituel de la terre, de la poussière ou du sol souillés par des déjections animales, favorisent grandement l'infestation (43).

Ce manque d'hygiène peut expliquer aussi la contamination des adultes : négligence de la ménagère, vétérinaire, éleveurs...

Des examens de sol dans les jardins publics (Nancy par exemple (103) ont démontré la fréquence et l'abondance

des oeufs de Toxocara Canis : on peut trouver plusieurs milliers d'oeufs par gramme de fèces animales.

c) *L'âge*

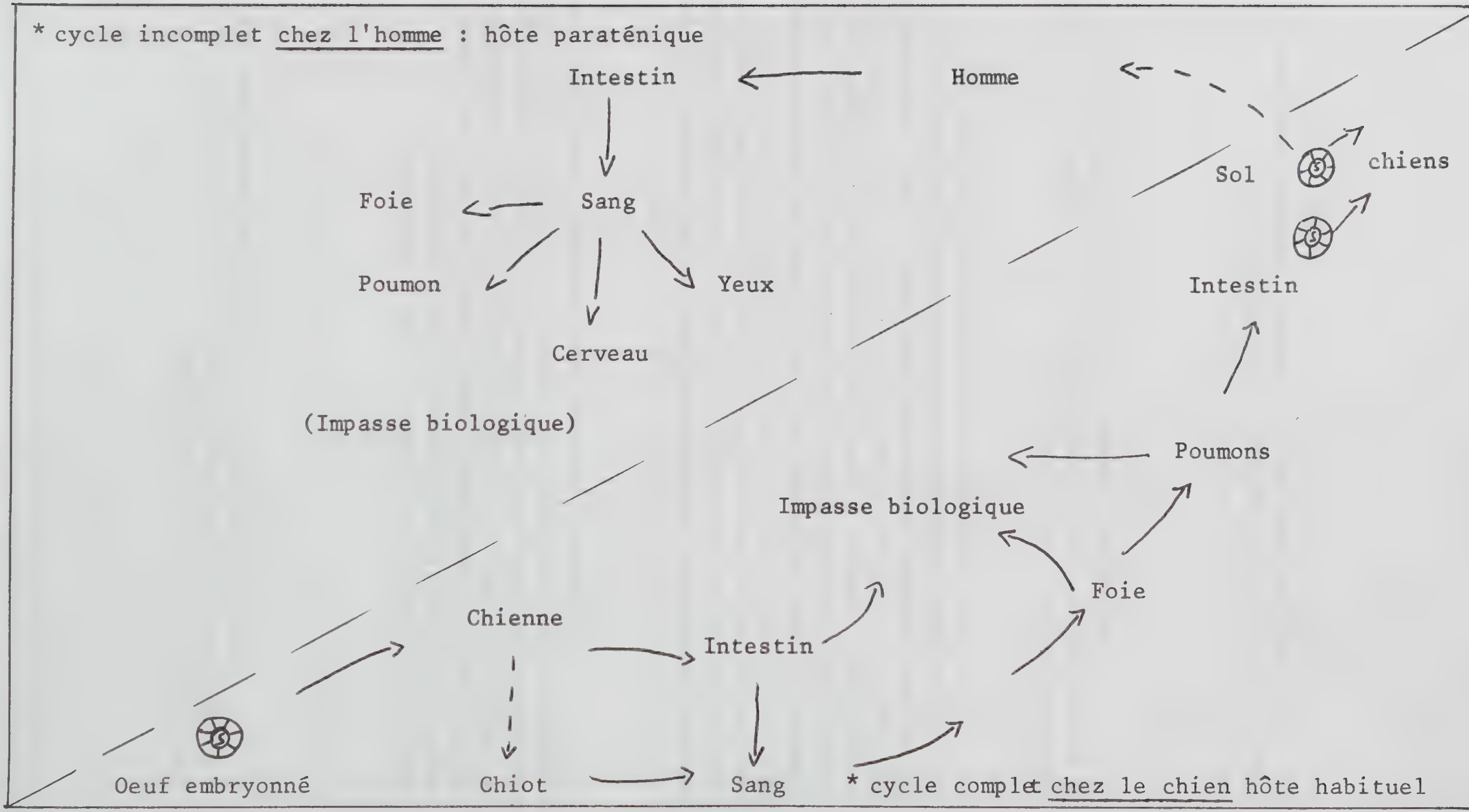
- De ce qui précède, découle logiquement que l'âge le plus propice à cette contamination des enfants, se situe autour de trois ans.

C'est en effet à cette période de la vie qu'ils manifestent plus souvent certaines perversions alimentaires, ce que les auteurs américains appellent "Pica", entendant par là surtout la géophagie ou la coprophagie. C'est aussi entre 15 et 30 mois que la préhension, la marche, l'imagination permettent les investigations, les gestes les plus insolites, comme de lécher les planchers, ou la semelle des chaussures. Nous voyons donc que ce n'est pas le seul contact direct avec un chien qui est dangereux, mais tout ce que l'enfant peut porter à sa bouche (7), tout ce qui peut être souillé par des déjections, la manipulation, la déglutation de terre ou d'aliments contenant des oeufs embryonnés.

- L'adulte, quoique plus rarement, peut avoir une toxocarose. La contamination peut être véhiculée par l'intermédiaire de crudités, de légumes, de fruits. Eventuellement, il pourrait s'agir de l'ingestion de viscères consommés mal cuits d'hôte paraténique : lapin, porc, mouton. Un simple contact accidentel peut suffire pour entraîner une infestation (125). Cela a été prouvé de façon certaine.

d) *Le sexe*

Chez l'enfant, ainsi que le note Snyder dès 1961, le garçon serait plus souvent infesté - 75 % des cas - à cause d'une "pica" plus fréquente.


* cycle incomplet chez l'homme : hôte paraténique
Homme
Intestin
Sang
Foie
Poumon
Yeux
Cerveau
(Impasse biologique)
Sol
chiens
Intestin
Poumons
Impasse biologique
Foie
Chienne
Intestin
Oeuf embryonné
Chiot
Sang
* cycle complet chez le chien hôte habituel

Enfin, depuis les études de Sprent et English, nous savons que le cycle est fonction du sexe et de l'âge du chien infesté (123). Ce dernier paramètre intervient donc lui aussi dans l'étude épidémiologique.

4/ - Le cycle évolutif

a) *Chez le chien* (138)

° Le chiot est plus particulièrement touché ; l'adulte, du fait d'une immunité acquise contre la réinfestation, l'est moins. Au-delà d'un an, l'on trouve très rarement des larves dans les tissus. A la différence de Toxocara Cati, le Toxocara Canis contamine par voie transplacentaire. A la naissance on trouve des larves dans les poumons, puis elles migrent vers la trachée, sont dégluties. Elles arrivent au stade adulte à la partie supérieure du tube digestif, à l'âge de trois semaines. On peut alors découvrir des oeufs en grand nombre dans les selles, ceci jusqu'à la mort du ver adulte : le chiot a alors 6 mois.

°° Les oeufs embryonnés ingérés par une chienne adulte peuvent éclore dans l'estomac et libérer une larve qui perfore rapidement la paroi ; une semaine plus tard les larves sont dans le foie, les poumons, le cerveau. Elles peuvent rester quiescentes des mois. Mais si la chienne, contaminée depuis plus de 14 jours, est fécondée, au bout de 42 jours, les larves traversent le placenta en direction du foetus (72). Cette mobilisation serait due à une réaction d'origine hormonale qui agirait sur les larves tissulaires.

°°° Le chien est plus souvent touché que la femelle. Au Sud des U.S.A., des études ont montré que 1/3 des chiens adultes émettaient des oeufs, au lieu de 5 % chez les femelles..

Quoiqu'il en soit, nous savons que par suite de mécanisme de défense, les larves sont le plus souvent détruites chez l'adulte, les autres s'enkystent, mais sans dépasser le deuxième stade larvaire.

Normalement, en effet, la maturation larvaire est la suivante : avalées par le chien, les larves embryonnées se libèrent dans le petit intestin et gagnent la circulation sanguine. Une partie est arrêtée par la barrière hépatique - localisation la plus fréquente - où elles s'encapsulent ; ce sont les larves au stade 2. Les autres migrent vers le poumon se transforment en larves de stade 3. Elles gagnent alors les voies aériennes supérieures, sont dégluties et deviennent des larves adultes dans l'intestin.

Les oeufs sont éliminés dans les matières fécales. Ils s'embryonnent dans le milieu extérieur. Les oeufs contenant les larves sont résistants et peuvent survivre plusieurs mois sur le sol, et jusqu'à un an dans le sol, s'ils sont protégés du froid et de la sécheresse. On a même démontré qu'ils pouvaient s'embryonner et rester infestés dans un milieu contenant de l'acide sulfurique à 0,1 N.

En conclusion, il semble bien que la chienne soit l'hôte principal au point de vue épidémiologique (53). Elle peut être contaminée :

- directement par ingestion d'oeufs sur le sol,

- indirectement en mangeant des hôtes paraténiques porteurs de larves : viscères de mouton, de lapin.

- Enfin, la transmission prénatale à l'embryon est possible . Elle peut absorber des oeufs émis par le chiot.

b) *L'impasse parasitaire chez un hôte paraténique*

L'homme n'est qu'un hôte intermédiaire, occasionnel. Il ne peut être contaminé que par des oeufs embryonnés.

° L'enfant est surtout atteint de 18 mois à 4 ans. La larve éclot dans l'intestin grêle, perfore la paroi et migre le plus souvent par voie sanguine ou lymphatique, vers les tissus électifs : foie, poumons, cerveau, oeil. La migration à travers les tissus à partir du tube digestif semble possible quoique plus exceptionnelle.

La larve peut rester vivante plus d'un an. Elle est assez bien tolérée. Si elle meurt, un granulome apparaît ; l'étude histologique fera le point à ce sujet. D'après certains auteurs anglais, ce granulome pourrait subir une dégénérescence fibrinoïde le rendant méconnaissable.

°° Chez l'adulte, l'infestation est plus rare du fait des conditions épidémiologiques que nous avons envisagées (35, 108).

Quoiqu'il en soit, chez l'homme, la larve n'accomplit pas son cycle normal, il y a impasse biologique, et de ce fait on ne trouve ni oeufs ni vers dans les selles. Théoriquement pourtant, en cas de migration tissulaire aberrante, une larve pourrait parvenir à une portion du tube digestif inférieur et être éliminée dans les matières fécales.

La larve toxocarale accomplit rarement son cycle complet chez l'homme jusqu'à la formation d'un ver adulte. Il existe pourtant au moins deux cas de ce type. Le dernier est publié dans le très sérieux British Medical Journal de 1966 sous la signature de Bisseru (19). Il semble que cette éventualité soit plus fréquente pour Toxocara Cati puisque près de vingt cas ont été publiés.

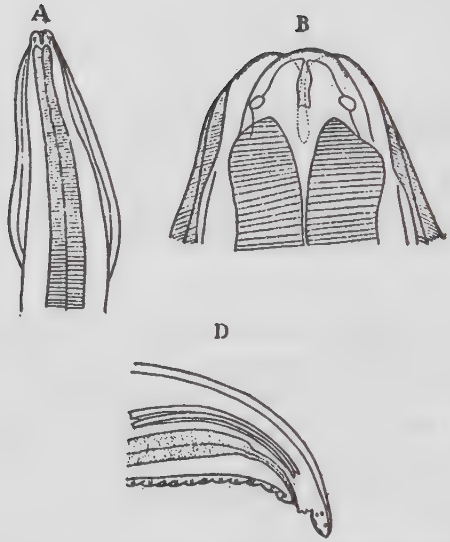


Fig. 328. — *Toxocara canis* : A, extrémité antérieure vue ventralement (× 21) ; B, tête vue dorsalement (× 120) ; D, extrémité postérieure du mâle vue latéralement (× 42) ; (d'après W. Yorke et P. A. Maplestone).

Ver adulte

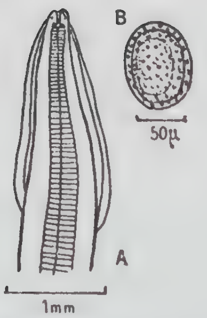


Fig. 171 *b*. — *Toxocara canis* (d'après Yorke et Maplestone).

A) Extrémité antérieure de l'adulte : présence de crêtes cervicales : B, œuf.

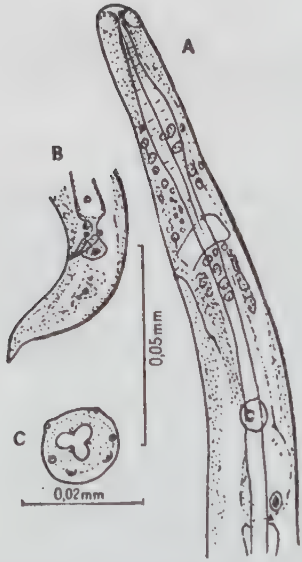


Fig. 171 *c*. — *Toxocara canis* : larve (d'après Sprent).

A, Extrémité antérieure ; B, extrémité postérieure ; C, bouche.

OEUF

LARVE

Quoiqu'il en soit, Wiseman donne une explication à ce phénomène : il pourrait s'agir de l'ingestion non plus d'oeufs, mais d'une larve (132). Elle pourrait se développer dans l'intestin et arriver à maturité sans autre phase de migration circulatoire ou tissulaire. De plus, on a démontré par ailleurs qu'une telle larve peut parfaitement survivre et conserver sa mobilité malgré une incubation dans du suc gastrique.

Dans le cas publié par Bisseru (19), il s'agissait d'un bébé de 16 mois, élevé dans des conditions épidémiologiques favorables - géophagie et présence d'un chien - qui émit successivement trois vers formellement identifiés par Woodruff et Hutchinson. Par ailleurs, les tests cutanés et biologiques étaient positifs. Ce ver adulte présente les caractères suivants (46) :

- ver rond, blanchâtre de 5 à 12 cm de long (la femelle est plus longue que le mâle).

- incurvé aux extrémités pour former deux courbes en sens opposé, donnant au ver la forme d'un S très allongé.

- ses ailes cuticulaires, antérolatérales, sont longues et progressivement atténuées en arrière en aspect de "fer de lance".

- les spicules siégeant à l'extremité caudale sont aigüs : ils mesurent de 750 à 900 µ

- on note aussi de nombreuses papilles périanales.

En fait, comme nous l'avons dit, l'enfant sera le plus souvent infesté par des oeufs. La femelle toxocarale est très prolifique. Les oeufs pondus au niveau de l'intestin animal seront émis avec les selles. Il s'agit d'éléments globuleux à coque assez épaisse et à surface lisse. D'un diamètre de 75-80 µ cet oeuf insegmenté va s'embryonner dans

le sol et sera alors infestant. C'est de ce matériel dont on se sert dans l'infestation expérimentale que nous allons maintenant envisager.

La morphologie de la larve sera étudiée ultérieurement à propos de l'étude des lésions histologiques.

5/ - L'infestation expérimentale

Elle permet des études de pathologie comparée, aussi bien en ce qui concerne l'épidémiologie que vis-à-vis de la symptomatologie, du diagnostic ou du traitement.

- il est possible d'infester des animaux de laboratoire : souris, cobayes, hamsters, par des larves ou des oeufs de Toxocara Canis. Ainsi, chez la souris, Smith et Beaver ont montré qu'après l'ingestion de 200 oeufs, on trouve, au bout de deux mois, des larves abondantes dans le foie, les poumons, mais peu dans le muscle et le cerveau. Avec 5 000 oeufs de Toxocara Canis, les larves existent dans le foie, le cerveau et le muscle. Chez le singe, par contre, les larves restent presque toutes dans le foie. Sur deux cas suivis pendant 7 ans, aucun symptôme ne fut noté. La biopsie hépatique était pourtant significative malgré l'absence de signe à l'oeil nu.

- En 1953, les mêmes auteurs ont provoqué des infestations chez deux enfants de 2 à 3 ans, à l'aide de 200 oeufs (119). Dans le premier cas, peu de troubles cliniques, si ce n'est une fébricule, l'éosinophilie est maxima au 1er mois avec 52 %; puis diminue, mais persiste encore un an après. Dans l'autre cas, le foie est palpable au 2ème mois, 1 le pic d'éosinophilie se situe au 8ème mois (42 %). Le traitement par diéthylcarbamazine engendrera une poussée passagère d'hyperéosinophilie à 80 %.

- En 1959, Saha décrit une infestation volontaire par 100 oeufs de Toxocara Canis : l'éosinophilie forte au

30ème jour (62 %) persistera des mois (35).

En conclusion, il semble qu'expérimentalement :

1) L'importance, la rapidité des manifestations cliniques soient fonction de la gravité de l'infestation, ce qui est logique.

2) Que les localisations soient d'abord hépatiques et pulmonaires puis cérébrales et oculaires, ce qui correspond aussi à la migration de la larve.

En envisageant l'étude de la pathogénie, nous allons chercher à exprimer le pourquoi de ces localisations, mais aussi la formation et les conséquences de la lésion histologique ainsi créée.

6/ - La pathogénie de Toxocara Canis

Lors de leur migration erratique, les larves, après avoir traversé la paroi intestinale, se dispersent dans les différents organes le plus souvent en suivant le courant sanguin. Par la veine porte, elles vont d'abord converger vers le foie. Là, elles végètent longtemps mobiles ou encapsulées sans provoquer d'accident (119). Si elles sont détruites par la réaction de tissus sensibilisés, par des réinfestations par exemple, il se produit des phénomènes inflammatoires plus ou moins violents avec lésions nécrotique, granulomateuse ou fibreuse. Ceci est le schéma classique longtemps adopté : les larves cherchant en vain un endroit propice à l'achèvement de leur métamorphose, s'égarent donc en "impasse parasitaire" selon les termes de Hervé Harant (1943). Mais le foie est plus qu'un organe d'élection, presque obligatoire, c'est aussi un organe barrage ou mieux un filtre mécaniquement et immunologiquement.

Dès 1955, Sprent concluait de ses travaux que "c'est la taille et la forme du corps de la larve qui déterminent l'espèce de vaisseaux où elle rentre et de là comment elle poursuit sa migration (122). C'est ainsi qu'une fois dans le courant sanguin, la larve semble le quitter au moment où son corps approche du diamètre du vaisseau. Cela est d'ailleurs confirmé par l'apparition d'hémorragies à des endroits spécifiques, telles que celles de la surface du cerveau décrites dans les expériences animales de cet auteur. Mais Woodruff, dans son étude de 1970, va plus loin (137). Pour lui, c'est aussi l'explication valable de l'emplacement souvent uniforme, des granulomes causés par la larve. Au niveau de l'oeil, par exemple, une migration par l'artère rétinienne entraînera une lésion au niveau du segment postérieur, alors que s'il s'agit des vaisseaux ciliaires l'on aura des manifestations au niveau de l'iris ou de la cornée.

Ces données mécaniques expliquent peut-être aussi pourquoi les larves d'ascaris lombricoïdes sont écartées de la circulation au niveau du foie et des poumons, et ne vont pas au-delà. En effet, au bout d'une semaine, cette larve présente un diamètre de 0,038 mm, alors qu'au même stade, celui de la larve toxocarale n'est que de 0,02 mm.

D'autre part, les expériences animales de Lee et Olson ont montré le rôle important joué par le foie dans les mécanismes immunologiques de l'infection toxocarale. Ainsi dans le cas de réinfestation, chez la souris, on assiste à une migration larvaire plus lente et à une guérison plus rapide que lors de la première contamination. Le foie se comporterait donc comme un filtre immunologique. Cette idée est reprise dans un article récent de Stout (124), au sujet d'expériences chez le singe : on a constaté que les larves restaient comme "piégées" plus de deux semaines au niveau du foie.

Si un tel raisonnement était valable chez l'homme, cela prouverait que le patient qui a subi une infestation

initiale massive, serait moins sujet à faire des complications viscérales. De plus, la répétition des contacts infestants entraînerait à la longue une hépatomégalie plus fréquente chez ces hôtes. A ce sujet, Beaver, dans ses premières expériences humaines, avait bien noté la faible augmentation du volume hépatique lors des infestations initiales.

Quoiqu'il en soit, les études concernant les localisations oculaires ou cérébrales ne confirment que partiellement ces données expérimentales. Ainsi, l'envahissement du système nerveux central peut être suspecté par les convulsions précoces qui se manifestent au début de la maladie. Ce qui fait dire à Huntley que l'invasion du cerveau aurait lieu durant l'infestion initiale, avant que la "trappe" immunologique hépatique ne soit encore installée. A ce sujet, Sprent, dès 1955 (122), déduisait de ses travaux chez la souris, que le cerveau pouvait être atteint dès le 2ème jour d'infection. La larve, apportée par le courant sanguin, vient rompre le vaisseau - dont le diamètre est insuffisant - au voisinage de la surface du viscère. D'ailleurs, voici une statistique de la distribution des larves dans le corps après ingestion de 5 000 oeufs :

	Au bout de 2 jours	Au bout de 10 jours
Poumons	58	27
Paroi intestinale	15	2
Rein	35	11
Muscle du squelette	152	545
Foie	1 402	120
Cerveau	14	365

L'expérimentation concernant l'oeil permet d'arriver aux mêmes conclusions. Longtemps, les différents auteurs pensèrent qu'il s'agissait d'une localisation tardive, tout

en étant en désaccord sur la signification exacte de cette atteinte. Pour certains, il s'agissait plutôt d'une complication, d'un stade dans l'évolution de cette pathologie. Ainsi Snyder a rapporté le cas d'une atteinte oculaire survenant quatre ans après un diagnostic prouvé de toxocarose. Pour d'autres, dont le Pr. Gaillard, cette lésion oculaire survient en général au-delà de quatre années d'âge "rarement comme complication, mais généralement comme signe unique" (53).

Une bonne synthèse de la question est présentée dans un article de 1970 dû à Olson (97). Ses travaux établissent clairement que l'invasion oculaire est très précoce : on trouve des larves dès le 3 ou 4ème jour dans l'oeil de la souris. Mais 120 jours plus tard, on remarque encore des larves toxocarales mobiles dans la chambre antérieure de l'oeil qui par ailleurs est intact. Les segments antérieur et postérieur sont envahis simultanément mais la partie postérieure l'est de façon plus importante. Actuellement, l'on pense donc que l'oeil est atteint très tôt, mais que, soit du fait de la mobilité de la larve, soit du fait du peu de réaction des structures oculaires, les manifestations cliniques oculaires ou cérébrales sont tardives. De plus, expérimentalement une infestation plus importante entraîne une augmentation des larves au niveau de l'oeil. Ainsi, chez l'homme l'infestation oculaire serait directement proportionnelle à la sévérité de l'infestation, d'ailleurs les hémorragies de la chambre antérieure coïncident avec le pic d'invasion maximum.

Dans une autre perspective, nous avons déjà parlé du rôle probable de vecteur d'infections diverses qui pourrait assumer la larve toxocarale. Précisons ici que les observations animales et les cas cliniques semblent être plus que des coïncidences. Ainsi, Euzéby avait fait état chez l'animal d'infections pulmonaires, hépatique ou nerveuse dues à des germes d'origine intestinale (46). Hutchinson a montré que les larves de Toxocara Canis pouvaient être concernées dans la transmission de la <u>toxoplasmose</u>. La même possibilité

existe pour la poliomyélite (136) depuis que l'on a identifié cette larve dans le cerveau d'un enfant atteint. Bien plus, chez 191 personnes présentant des paralysies séquellaires, 14,6 % possédaient des tests cutanés positifs au lieu de 2,1 % dans une population bien portante de 329 témoins.

En résumé, la pathogénie de cette parasitose n'est pas encore parfaitement élucidée. Ainsi l'on a prouvé qu'une seule larve pouvait être responsable de différents granulomes et que parfois, à côté de granulome, l'on apercevait des larves sans réactions inflammatoires apparentes. Il n'en demeure pas moins que l'étude des mécanismes de cette infestation permet de mieux comprendre :

- l'importance des signes cliniques en fonction des réinfestations.
- le rôle du foie comme organe "cible" et "piège".
- le problème des migrations larvaires.
- leur rôle éventuel comme vecteur d'autres maladies (122).

Par ailleurs, et plus généralement, ces quelques notions sur l'épidémiologie et la pathogénie de Toxocara Canis vont nous permettre de mieux comprendre les manifestations cliniques, et ultérieurement la lésion histologique de cette zoonose.

C/ SYMPTOMATOLOGIE DU TOXOCARA CANIS

Nous n'envisagerons ici que le syndrome de Larva Migrans viscérale, à l'exclusion de celui de Larva Migrans

cutanée. Il n'en demeure pas moins que cette zoonose présente à côté de ses manifestations viscérales, des signes cutanés qui, quoique mineurs, sont une des particularités de son tableau clinique. Enfin, les localisations oculaires, très fréquentes, sont presque pathognomoniques de cette infestation.

Quoiqu'il en soit, deux signes, nous le verrons, dominent toute cette symptomatologie et guident aussi bien l'évocation de ce tableau que le diagnostic, l'évolution ou la thérapeutique : l'éosinophilie d'une part, toujours précoce, importante et tenace, l'hépatomégalie, d'autre part, qui témoigne d'une localisation primitive, toujours présente, semble-t-il, même si la biopsie reste douteuse.

L'installation des divers signes se fait le plus souvent de façon insidieuse, progressive, parfois même inapparente et sera l'apanage d'une découverte lors d'examens systématiques en particulier chez l'enfant (99), parfois, par contre, le tableau est explosif ou se superpose à une maladie déjà connue et en traitement, comme il semble que ce soit le cas pour notre observation.

Ce syndrome de Larva Migrans se caractérise par la richesse et la variété de sa symptomatologie (108). Les lésions sont en effet variables dans le temps et dans l'espace, c'est-à-dire en fonction de leur ancienneté ou d'éventuelles réinfections, mais aussi selon les viscères concernés ; enfin, le tableau clinique est différent selon qu'il s'agit d'un adulte ou d'un enfant et selon la sensibilité de l'hôte infesté.

1/ - Les signes généraux

Environ un mois après l'absorption des larves, peuvent commencer à se manifester certains signes généraux. On trouvera souvent :

- une fièvre assez élevée, prolongée, oscillante ou désarticulée, parfois au contraire intermittente et capricieuse, souvent accompagnée de sueurs profuses (65-117),

- une pâleur témoignant d'un certain degré d'anémie,

- une asthénie anormale, importante,

- une anorexie ou un appétit instable entraînant l'amaigrissement ou chez l'enfant, plutôt une absence de prise de poids,

- enfin, souvent, on note des modifications du comportement, une irritabilité inhabituelle, une instabilité d'humeur. Plus banalement, il peut s'agir de vagues symptômes indéfinissables, de malaises accroissant les "difficultés de vivre" : apathie, somnolence.

Dans quelques cas un prurit pourra attirer l'attention, siégeant particulièrement au niveau des extrémités.

2/ - <u>Les signes fonctionnels</u>

Ils ont une polarisation surtout respiratoire, digestive et nerveuse. C'est ainsi qu'il existe :

- des manifestations asthmatiformes ou équivalentes avec dyspnée, toux le plus souvent nocturne, tantôt sèche et quinteuse, tantôt productive avec expectoration abondante mucopurulente contenant de nombreux éosinophiles et des cristaux de Charcot-Leyden ; parfois même il s'agit d'une véritable hémoptysie.

- des états nauséeux ou des vomissements, rarement des diarrhées.

- les épisodes algiques sont fréquents, de types et de localisations fort variés : céphalées, douleurs musculaires, radiculaires, ou articulaires, abdominales semblables à des coliques qui pourraient conduire à la cure chirurgicale d'une soi-disant lithiase, cholecystite ou appendicite. Expérimentalement pourtant on a découvert une fois une cholelithiase de cette origine.

3/ - L'examen

confirmera la même impression de polymorphisme : atteinte pluriviscérale, nerveuse, oculaire et cutanée.

a) *Les signes digestifs* : en dehors d'une langue saburrale souvent présente, il s'agit essentiellement d'une hépatomégalie. Cette hypertrophie de la glande hépatique peut être absente chez l'enfant comme l'ont montré les études expérimentales de Beaver. Elle n'en demeure pas moins un signe majeur si bien qu'elle peut être, dans les cas pauci-symptomatiques, seule révélatrice avec l'éosinophilie. Enfin, le rachitisme souvent présent peut être - outre les autres origines parasitaires - une cause d'hépatomégalie à différencier. Elle est d'apparition précoce ; parfois très importante, elle peut atteindre la fosse iliaque droite. C'est un foie ferme, lisse, homogène, et en général peu douloureux. Il arrive que l'on note plusieurs poussées d'hépatomégalie à la manière du "foie accordéon" d'origine cardiaque. Chez quelques patients, c'est par contre une douleur sous costale droite qui orientera les recherches, alors que le foie non palpable est seulement percutable. La radio confirmera ce diagnostic. La perturbation des fonctions hépatiques peut entraîner l'apparition d'un véritable ictère.

Outre le fait que c'est la ponction biopsie du foie qui permet le diagnostic le plus sûr, il faut dire que l'hépatomégalie est souvent le dernier signe à disparaître.

Enfin, certains auteurs ont émis l'hypothèse que le préjudice parenchymateux serait à la base de l'anorexie, de l'irritabilité et de la lassitude.

°° De façon inconstante, il existe une Splénomégalie discrète (120) mais qui peut être le siège de calcifications perçues à la radio plus tardivement.

°°° Notons ici qu'une Polyadénopathie a été trouvée dans 10 % des cas : petits ganglions disséminés, mobiles, indolores, faisant parfois évoquer une hémopathie.

b) *Les signes pulmonaires* sont surtout importants chez l'adulte et l'adolescent, et peuvent même dominer le tableau clinique. On a donné l'explication suivante à ce phénomène : avec l'âge, la taille des capillaires hépatiques augmente, le toxocara peut passer plus facilement dans le poumon. D'après Dickson, cela serait surtout valable pour certains cas de syndromes Loeffleriens touchant des patients plus âgés, ne présentent pas alors d'hépatomégalie (43).

Il est intéressant de noter dès à présent que pour Beaver les diathèses allergiques semblent favoriser sinon aggraver les manifestations de la toxocarose. Le tableau clinique aura donc tendance à se majorer chez les asthmatiques...

Les symptômes pulmonaires dus à l'invasion des poumons par les larves apparaissent tôt dans le cours de la maladie et peuvent précéder de quelques mois le développement de

l'éosinophilie et de l'hépatomégalie.

Outre la toux, le coryza, on peut être frappé par une respiration asthmatiforme. Il peut exister des petits foyers de râles fins, des ronchus ou des sibilants. Parfois une submatitée localisée, un frottement pleural sont notés. Les manifestations sont donc analogues à celles rencontrées dans un syndrome Loefflérien le plus souvent en relation avec une ascaridiose à sa phase d'invasion.

La radio elle-même montrera des images comparables aux cinq types de descriptions individualisées par Loeffler dès 1932 et qu'une récente thèse sur le "poumon à éosinophiles" a repris (111) : le plus souvent il s'agit "d'infiltrats simulant une tuberculose secondaire". Véritables images milaires ou micronodulaires, ces aspects sont caractérisés par leur labilité, leur fugacité, leur prédilection pour le poumon droit, mais avec une migration controlatérale fréquente : autant de traits que Zuelzer et Apt avaient déjà décrits en 1949.

Il arrive que l'on note une scissurite ou un épanchement de la grande cavité (99), ou un simple épaississement de la trame broncho-pulmonaire à la radio. Parfois, ces épisodes aigus peuvent s'extérioriser sous la forme d'une bronchite banale, d'une pneumonie ou d'une broncho-pneumonie. Smith a bien montré la difficulté de diagnostiquer un tel tableau. A la radio, on notera alors des images de condensation. Mais il n'est pas rare de rencontrer des troubles plus chroniques, conséquence d'une réinfestation permanente, les conditions épidémiologiques demeurant les mêmes : bronchites périodiques chez l'adulte, épisodes respiratoires récidivants et mal étiquetés chez l'enfant (40). Ainsi Mac Dougall a rapporté le cas d'un enfant de un an et demi - avec pica et éosinophilie à 50 % - qui aurait présenté plus de 15 épisodes respiratoires de 8 à 15 jours. Il s'agissait en fait de manifestations toxocarales comme la suite de l'histoire l'a montré (83).

Dans un nombre de cas non négligeable, le tableau peut être plus dramatique car l'insuffisance pulmonaire est liée à une décompensation cardiaque.

c) *Les signes cardiaques*

Dès 1953, Brill et Coll. diagnostiquèrent une atteinte cardiaque mortelle due au Toxocara Canis, avec à la nécropsie des granulomes et une infiltration éosinophilique au niveau du myocarde (30).

Confirmée en 1956 par Dent et Nichols (42), c'est sans doute à Friedmann (50) que nous devons la description la plus systématique de cette pathologie parasitaire due à la migration erratique d'une larve, observation d'autant plus intéressante que la guérison, malgré de nombreuses rechutes, fut obtenue pour la première fois.

Il s'agissait d'une petite noire de deux ans et demi présentant un syndrome de larva migrans viscérale avec une sévère myocardite. A l'hospitalisation, on notait un tableau d'insuffisance cardio-pulmonaire très grave avec dyspnée intense, cyanose, tachycardie, tandis que l'examen mettait en évidence des signes de pneumonie double, un foie dépassant le rebord constal de 5 cm, un coeur augmenté de volume, aux bruits assourdis ; par ailleurs l'électrocardiogramme était normal. Grâce à un traitement symptpmatique - antibiotiques, digitaline, oxygénothérapie - une nette amélioration était obtenue, mais sans régression de l'hépatomégalie ni de la cardiomégalie. Les conditions épidémiologiques favorables, l'éosinophilie à 42 %, militaient en faveur d'une infestation toxocarale. Deux épisodes gravissimes se succédèrent en l'espace de trois mois nécessitant l'emploi de corticoïdes.

On note que pendant ses convalescences, l'enfant avait continué de jouer avec son chien infesté. Lors de sa dernière hospitalisation, l'état de cet enfant était fort critique : détresse respiratoire extrême, oedèmes des membres inférieurs et des régions périorbitaires, foie palpable 10 cm sous les côtes, bruit de galop, battements cardiaques irréguliers. Les diurétiques, le régime sans sel, joints à la corticothérapie procurèrent une nette deffervescence. L'auteur conclut que chez l'enfant une origine toxocarale doit être envisagée pour toute myocardite qui ne fait pas ses preuves.

D'autres signes peuvent être rencontrés :

° douleurs angineuses,

° tableau d'oedème pulmonaire aigu.

La pathogénie de ces troubles cardiaques commence à être élucidée : il ne s'agit pas d'une simple réaction à distance due à l'infestation puisqu'on a trouvé "in situ" des larves parfois encore mobiles. C'est une véritable infiltration du myocarde par les lésions granulomateuses qui entraîne ces troubles considérables dans la dynamique cardiaque. Woodruff suggère une autre hypothèse intéressante, à savoir que ces dommages tissulaires pourraient provoquer une fibrose endomyocardique. L'observation qu'il rapporte concerne un homme de 25 ans originaire de Kampala, décédé dans un tableau d'oedème pulmonaire alors qu'il présentait des manifestations cardiaques diverses depuis quelques temps : douleurs angineuses, tachycardie, dyspnée d'effort. L'examen histologique mit en évidence une "dégénérescence fibromateuse extensive du myocarde avec infiltrations éosinophiliques parfois concentrées autour de régions nécrotiques contenant des débris rappelant des traces de larves". Par ailleurs, les enquêtes épidémiologiques démontrèrent l'importance de cette parasitose dans cette région de l'Afrique.

En résumé, il semble bien qu'une des complications majeures de cette zoonose soit l'atteinte cardiaque : en quelque sorte, la larve lèche le foie mais mord le coeur, pour reprendre une périphrase. Une autre localisation larvaire entraîne des dégâts importants, nous voulons parler de la migration cérébrale.

d) *Les signes nerveux*

Les premières observations faisaient mention de symptômes cérébraux obscurs. Zuelzer et Apt pensaient que les manifestations encéphaliques étaient dues à une sensibilisation vasculaire (139). De nombreux examens nécropsiques ont prouvé depuis, que les différentes manifestations nerveuses étaient provoquées par la larve elle-même ou sa conséquence inéluctable le granulome éosinophilique (9-43-. C'est ainsi que Dent en 1956 a trouvé dans un cerveau d'enfant décédé de Toxocarose 3-5 larves par gramme de tissu cérébral (42).

Expérimentalement d'ailleurs, Beaver avait démontré que l'ingestion par la souris d'oeufs embryonnés entraînait une localisation cérébrale des larves.

° Parmi les manifestations centrales : les convulsions sont les plus fréquentes. Chez l'enfant, un problème étiologique demeure souvent posé à cause de l'importance donnée aux tableaux cliniques entraînant une forte pyrexie : otites, laryngites, bronchites, poussées dentaires, entérites, susceptibles de provoquer un épisode épileptiforme. Il en est de même pour les troubles métaboliques : hypoglycémie, hypocalcémie. Mais le contexte épidémiologique, clinique et biologique aide le plus souvent à trancher le débat : tel le cas de cette petite Marjorie de deux ans, communiqué par Dickson qui présentait des crises légères d'abord espacées puis de véritables convulsions survenant deux à quatre fois par semaine, imputées à Toxocara Canis (43).

Dans la littérature, on dénombre aussi de nombreuses observations concernant des adultes. La crise est tonique, tonicoclonique ou myoclonique, généralisée, focalisée ou de type "petit mal". Certains malades présentent des crises Bravais-Jacksoniennes ou temporales - type hallucination auditive... Mais l'on a noté aussi des épisodes dysphasiques. Il semble d'ailleurs que la larve reste plus longtemps vivante dans le tissu cérébral - ou dans l'oeil - que partout ailleurs. Les troubles occasionnés par sa présence sont parfois considérables ; quant aux lésions mêmes, le tissu cérébral se défendant mal, elles sont en général peu importantes.

Les encéphalites sont aussi rapportées (125-90-113). Brain et Allan en firent l'illustration en particulier chez une jeune anglaise de 32 ans, ayant vécu quelques années à Calcuta (28). Cette malade souffrait de céphalées violentes, de douleurs généralisées, avait de la fièvre : un temps fut évoqué la possibilité d'une poliomyélite. Elle présentait aussi des convulsions plus ou moins généralisées souvent nocturnes. Plusieurs ponctions lombaires furent effectuées : la plus significative montrait un liquide clair, de pression un peu forte, 124 cellules/mm3 ou 129, 55 g de protéine, dont 35 % de gamma-globulines - alors qu'il n'y avait que 5 % d'éosinophiles dans le sang.

Dans un autre cas d'encéphalite toxocarale touchant un petit hollandais de 19 mois, on mit en évidence des lésions granulomateuses avec ou sans larves au niveau de la moelle, des pédoncules cérébelleux, du cortex et des leptoméninges... ainsi que dans le foie.

- Enfin, après deux observations publiées par Alajouanine, Castaingne et Cambieu rapportèrent un cas de syndrome cérébelleux chronique statique et kinétique chez un homme de 55 ans dont le tableau clinique et biologique aurait pu être d'origine toxocarale (33).

- D'aucuns ont vu dans les troubles du caractère, de la mémoire ou même de la conscience des preuves complémentaires d'encéphalopathie toxocarale, peut-être à l'image des perturbations que l'on attribue à l'ascaris humain chez l'enfant.

°° Les troubles nerveux périphériques sont plus rares. On peut citer :

- des troubles sensitivomoteurs, tantôt isolés, tantôt comme signes prémonitoires d'une convulsion : paresthésie unilatérale du visage - lèvre, langue - de la main, ou de la jambe ; mais aussi hémianesthésie ou hémiparésie. On note parfois aussi un babinski uni ou bilatéral, une paralysie du sciatique poplité externe, comme dans le cas de notre malade.

- il peut exister aussi des troubles sphinctériens avec incontinence comme dans le cas de ce professeur de 57 ans dont parle une publication de Sumner (125).

- Parfois, il s'agit d'un tableau plus systématisé, puisqu'au moins dans un cas, l'on a noté l'association d'un syndrome de Guillain Barré et d'une Toxocarose, chez un enfant de 2 ans (105). Le tableau commença par une faiblesse des membres inférieurs qui gagna le tronc et les extrémités supérieures. Puis l'on nota une légère diplégie faciale, une atonie généralisée, des réflexes tendineux très diminués ou absents, alors que la sensibilité persistait.

- Par ailleurs, le contexte épidémiologique et clinique ainsi que la biologie évoquaient une toxocarose. Devant une généralisation de la paralysie

flasque et l'apparition de troubles respiratoires, un traitement à base de corticoïdes et de diéthylcarbamazine fut mis en train avec des résultats satisfaisants.

On est étonné par la variété de ces manifestations nerveuses d'origine toxocarale mais il y a plus, puisque depuis quelques années d'autres conséquences semblent découler de cette zoonose. Les statistiques à ce sujet sont instructives :

- Quant aux convulsions : Woodruff, dans une série de 297 épileptiques testés dont 77 % possédaient un chien ou un chat, obtenait 7,5 % de résultats positifs alors que dans un échantillon courant l'on ne relevait que 2,1 % de cas positifs. Il en concluait que dans 5,4 % des observations, l'épilepsie pouvait être imputée à la présence d'un granulome "épine irritative" du tissu cérébral.

- Quant aux encéphalites : Sprent dès 1955 (122) démontrait expérimentalement que la larve de Toxocara Canis pouvait chez la souris transporter le virus de l'encéphalite japonaise B : ce qui faisait écrire au même Woodruff en 1964 qu'en présence d'une éosinophilie importante du sang et du liquide céphalo-rachidien associée à une encéphalomyélite chronique ou subaiguë, on "devait considérer l'hypothèse toxocarale comme plausible". Le même raisonnement est possible en ce qui concerne la poliomyélite, la toxoplasmose.

e) *L'oeil* participe aussi à cette atteinte neuro-sensorielle (38-130-131). Environ un tiers des malades présente des troubles oculaires lorsqu'il s'agit d'une infestation importante ou d'une réinfestation.

Dès 1950, Wilder fit l'examen histologique de 46 yeux énucléés sur la présomption de rétinoblastome - tumeur rétinienne très maligne du jeune âge - dans 24 cas, il observa des larves, par ailleurs, les lésions étaient compatibles avec une endophtalmite d'origine filiforme (130). Nichols, quelques années plus tard, revoyant ces coupes, affirma que dans au moins 5 cas, il s'agissait de larves toxocarales.

La lésion oculaire semble se manifester de façon tardive. Le tableau clinique peut être induit par la larve, par le granulome résultant de la lyse, ou par des thromboses vasculaires : les troubles présentés par notre malade semblent être, d'après les spécialistes de cette origine. La preuve irréfutable ne pouvant être apportée que par l'énucléation, dans un certain nombre de cas, le doute reste permis. Pourtant, parfois l'ophtalmoscopie permet de voir les larves mobiles jusque dans la cornée (109).

Quels sont les troubles oculaires rencontrés ?

Duguid puis Ashton furent les premiers auteurs à décrire avec précision cette pathologie dont la symptomatologie est riche (44). L'attention est souvent attirée par :

- une diplopie passagère ou permanente,
- un strabisme convergent ou divergent (99-138),
- une diminution ou perte totale de la vision,
- une rougeur de l'oeil, (130),
- de vagues troubles visuels fait de : phosphènes, picottements ...

Dans la majorité des cas, il s'agit de troubles oculaires unilatéraux, les manifestations bilatérales devant faire suspecter une autre étiologie.

Le spécialiste constatera une lésion à type de :

- kératite,
- d'iridocyclite unilatérale (63),
- d'iritis granulomateux,
- d'oedème papillaire ; une tache blanchâtre, ourlée de pigments (99),
- d'opacité du vitre liée à une exsudation importante ou à la présence de nombreuses cellules,
- de choroïdite centrale. Dans son traité d'ophtalmologie, Saraux (112) considère cette lésion comme caractéristique d'une atteinte toxocarale. La lésion située au pôle postérieur à l'aspect d'une masse blanche et saillante. La biomicroscopie permet de voir parfois dans cette masse un croissant plus sombre qui est le parasite. Il existe une réaction vitréenne importante.
- d'abcès éosinophiliques avec un décollement plus ou moins complet accompagné d'exsudation pré, intra et rétro rétinienne entraînant le plus souvent la cécité.
- de tumeur fibrieuse localisée sans décollement, laissant le corps vitré intact et clair, et dont les chances de guérison demeurent.

En 1970, Bird et Smith publièrent une observation particulièrement intéressante concernant une petite fille de quatre ans (18). Il s'agissait de la première preuve histologique de névrite optique due à Toxocara Canis. La lésion, siégeant au niveau de la pupille, gagna la rétine de proche en proche ; devant le risque de rétinoblastome et la cécité de l'oeil gauche, on l'énucléa.

Dans ses antécédents, on relevait des notions de "pica", des épisodes respiratoires asthmatiformes, et le contact avec deux chiens. L'histologie permit de retrouver des fragments de larves toxocarales.

Si l'on résume actuellement la pathologie de l'oeil due à cette zoonose, on peut donc être en présence essentiellement :

- d'une atteinte liée à un granulome ou abcès rétiniens (99),
- d'une endophtalmie, (130-137),
- d'une névrite optique touchant secondairement la rétine (18).

f) *La peau* elle-même peut être le siège d'une infestation toxocarale. A ce niveau peu de signes sont significatifs, mais leur multiplicité, leur diversité peuvent orienter vers un tel diagnostic. Tour à tour, on peut trouver outre le prurit que nous avons déjà signalé :

- un oedème de Quincke,
- une éruption urticarienne ou papuleuse du tronc ou des membres,

- un érythème noueux,

- des signes de gangrène hémorragique sans doute liés à des thromboses distales (120-117), comme dans le cas de notre malade.

- enfin et surtout des nodules sous-cutanés, déjà identifiés par Beaver (10). Siégeant le plus souvent à la paume des mains et à la plante des pieds, sous-cutanés, parfois un peu saillants, circulaires, de 0,5 à 3 cm de diamètre, consistants ou légèrement fluctuants, indolores, mobiles. A l'excision, on est en présence d'un granulome éosinophile type mais sans traces de larve.

Pour résumer ce tableau clinique à la fois riche et déroutant, nous reprendrons deux statistiques :

1964 - Shrand : 40 cas (117)		1965 - Huntley : 51 cas (65)	
Pica	100 %		90 %
Hépatomégalie	87 %		65 %
Fièvres	57 %		80 %
Toux sifflante	37 %		80 %
Infiltrats pulmonaires	32 %	Amaigrissement	39 %
		Convulsions	28 %
		Lésions oculaires	22 %

Au demeurant, la lésion commune, cause fréquente des troubles, est le "granulome allergique éosinophile" oculaire, cutané, hépatique... Découvrir ce granulome, confirmer un diagnostic de Toxocarose, c'est à quoi les examens complémentaires vont nous aider.

D/ LE DIAGNOSTIC DE TOXOCARA CANIS

Si la clinique ne pose guère de problèmes, tant les signes, malgré leur diversité, sont maintenant bien connus, il en est tout autrement des données biologiques - en particulier séro-immunologiques - car dans ce domaine les investigations sont en pleine évolution.

L'histopathologie par contre apporte seule la certitude surtout si l'on peut identifier la larve toxocarale ou à défaut le granulome éosinophile.

I/ - L'APPROCHE CLINIQUE

peut se résumer essentiellement dans le triptique suivant :

- une hépatomégalie presque constante,
- des manifestations pulmonaires proches d'un tableau Loefflerien,
- des signes neurosensoriels principalement oculaires.

II/ - LA CONFIRMATION BIOLOGIQUE ET SEROLOGIQUE

a) *La numération formule sanguine* est riche d'enseignements car elle met en évidence l'éosinophilie qui reste un signe essentiel pour différentes raisons :

° elle permet d'évoquer une parasitose que ce soit à la suite d'examens systématiques ou face à un tableau clinique suspect,

° elle aide à suivre l'évolution et l'effet du traitement,

° elle témoigne des réinfestations éventuelles.

Notons cependant qu'elle n'est pas indispensable surtout en ce qui concerne certaines localisations larvaires, tout particulièrement cérébrales et oculaires. Bird, à propos d'un cas de névrite optique, parle de 1 à 2 % des cas (18). Brain, dans une encéphalite toxocarale, parle de 1 à 9 %. Percebois, dans une revue de la question, avance le chiffre de 2 à 20 % tout en signalant que le liquide camérulaire peut enfermer de nombreux éosinophiles (103).

Elle présente les caractères suivants :

° fréquente, on la trouve dans 100 % des observations, sous la réserve précédente (63),

° élevée, elle dépasse 40 % dans les 4/5ème des cas, pouvant atteindre 85 % des globules blancs,

° tardive, le plus souvent, elle n'apparaît que 2 à 3 mois après le début des symptômes respiratoires,

° persistante, parfois des mois et jusqu'à deux ans, alors que chez l'animal, la chute est précoce et rapide,

° capricieuse, même en dehors de tout traitement, elle ne suit que rarement la courbe harmonieuse en "coup" d'archet de Lavier.

° parfois cachée, du fait de l'administration d'ACTH, de corticoïdes chez un soi-disant asthmatique par exemple,

° accompagnée d'une forte leucocytose dans 90 % des cas, supérieure à 10 000/mm3 (120), fréquemment autour de 20 000, pouvant aller jusqu'à 100 000 GB/mm3, évoquant alors une hémopathie (139).

Behrer, en 1951, suggéra que la cause de l'éosinophilie était la présence de kératine que la larve perd lors de la mue au cours des différents stades de sa vie. Son existence a d'ailleurs été démontrée dans les sections de foie et il s'avère que c'est un puissant stimulant éosinophilique.

Cette même réaction sanguine se retrouve au niveau de la moelle où l'on note souvent une réaction éosinophilique, mais il s'agit de cellules de maturité normale, et dans le sang on ne relève jamais de cellules jeunes comme dans les leucémies.

° dans 45 % des cas, une anémie existe : il semble s'agir d'un témoin de l'évolution de cette toxocarose. Cette anémie est tantôt modérée, tantôt intense avec des chiffres inférieurs à 2 500 000 GR (93), et une hémoglobine basse autour de 8 g/l.

b) *Le dosage des protides sanguins montre* :

° une diminution fréquente des albumines plus liée aux troubles hépatiques semble-t-il qu'à l'anorexie (120-65).

° une augmentation des globulines précoce - Ivey la situe vers la 4ème semaine - et quasi-constante - Karpinski l'a trouvée dix fois sur onze cas (73) - on la localise surtout dans la fraction des gamma-globulines (104), et plus particulièrement des immunoglobulines E (IgE) ; on

ne note pas de modification des α ou β globulines. Le dosage effectué par les techniques de diffusion puis de révélation isotopique n'est pourtant pas spécifique des toxocaroses. Mais les résultats sont souvent fort élevés lors de cette infestation, comme ce fut le cas de Mme La... : deux dosages dépassant 4 300 ng/ml.

Par ailleurs, dans une étude de 1967, Huntley a mis en évidence des facteurs anti-gammaglobulines chez des enfants atteints de toxocarose, et présentant une augmentation notoire des gamma-globulines.

Cette hyperglobulinémie signifie que les larves erratiques stimulent fortement les réponses immunitaires et que la mise en évidence de cette hypersensibilité ou des réactions sérologiques peut confirmer le diagnostic.

Notons qu'il existe la même anomalie des globulines dans le liquide céphalo-rachidien de ces malades, en cas d'atteinte nerveuse. Dans une observation citée par Brain, le taux des gamma-globulines était de 35 % pour 135 mg de protides au lieu d'environ 50 mg habituellement (28).

D'autres examens non spécifiques prouvent la présence de phénomènes inflammatoires :

- une VS supérieure à 40 mm à la première heure,
- Dickson note que dans 30 % des cas, les tests parenchymateux hépatiques sont perturbés, comme d'ailleurs l'ensemble des fonctions hépatiques avec souvent : augmentation de la bilirubine indirecte, des phosphatases, diminution du cholestérol estérifié.

Enfin, les examens de selles répétés sont négatifs. L'aspiration gastrique ne ramène pas de parasite de même que le tubage biliaire.

De plus, notons que l'intradermo-réaction à la tuberculine proposée face aux images de miliaire pulmonaire se montre presque toujours négative : 100 % dans une série de 32 tests, envisagée par Huntley (65).

Des examens plus spécifiques vont permettre d'affermir notre diagnostic :

a) *Les tests cutanés*

Il s'agit d'intradermo injections d'extraits antigéniques de Toxocara Canis. D'après des études récentes, il semble que les réponses soient plus fidèles et plus spécifiques lorsque l'on emploie des extraits totaux de vers adultes lyophilisés plutôt que des extraits larvaires.

La technique consiste à injecter dans le derme 0,1 ml d'une solution à 1/1000 d'extraits en poudre de ver adulte au niveau de l'avant-bras. On mesure la papule formée au moment de l'injection et 20 minutes plus tard, la réaction urticarienne immédiate qui se produit, double de diamètre durant ce laps de temps : elle mesure environ 12 cm.

Ce type de test est employé depuis un certain temps en ce qui concerne l'ascaris lombricoïde, et semble donner des résultats satisfaisants.

Depuis 1964, Wiseman et Woodruff ont effectué des

études systématiques portant sur un grand nombre de cas ; 329 en 1966, plus de 250 en 1968. A l'occasion de cette dernière enquête, ils trouvèrent chez 189 patients très suspects cliniquement et épidémiologiquement 24 (12,7 %) présentant une réaction positive, alors que dans une population échantillon saine, il n'en existait que 2,1 %. D'ailleurs, dès 1961, Duguit appliquant le même test à 12 malades atteints de toxocarose oculaire, n'avait obtenu que des tests positifs alors qu'ils étaient négatifs chez tous ceux atteints d'uvéite d'autre origine (44). Il s'agissait donc d'un instrument intéressant pour le diagnostic différentiel.

Expérimentalement, l'on prouvait en 1969 que l'animal infesté même avec un petit nombre d'oeufs voyait son test se positiver. Le même Woodruff publiait en 1970 une statistique portant sur 524 cas résumant bien la situation (137).

Patients	Total	Réaction positive	Pourcentage
Apparemment sains	156	2	1,35 %
Porteur d'une autre helminthisae	122	3	2,50 %
Suspects	237	26	11,00 %
T.C.C. prouvé	9	9	100 %

Il semble donc que ce test présente peu de réaction croisée si l'on emploie un bon antigène lyophilisé préparé à

base de vers adultes. De plus sa fidèlité et sa spécificité sont "fort probables" d'après cet auteur qui voit dans cette technique et celle d'immunofluorescence, les "principaux outils" actuels de diagnostic de la Toxocarose.

b) *Les tests séro-immunologiques* (69 - 69 b - 110)

Ils ont pour but de mettre en évidence les anticorps résultant de l'infection toxocarale. Du point de vue physiopathologie, il existe deux groupes d'antigènes :

- les antigènes immunigènes,
- les antigènes non immunigènes qui entraînent la formation d'anticorps témoins de l'infection et non protecteurs. Ce sont eux que l'on utilise.

° Fixation du complément

Le principe de la réaction consiste à prouver la réalité d'une réaction antigène-anticorps invisible, en montrant que cette réaction a fixé le complément. Celui-ci n'est plus disponible pour un second conflit pratiqué avec des éléments connus, une réaction facile à observer est alors réalisée, hémolyse par exemple.

Là encore, la valeur de ce test est en fonction de la qualité de l'antigène utilisé. En l'occurence, il s'agit donc surtout d'une réaction d'orientation car sa spécificité reste incertaine.

° <u>L'hémagglutination passive</u>

En 1960, sur 29 cas de syndrome de Larva Migrans, Jong a trouvé un titre égal ou supérieur à 1/160 dans 80 % descas avec des antigènes d'ascaris et de toxocara canis. Cette pratique, d'abord illustrée par BOYDEN en 1951, est surtout le fait de KAGAN (69 b) qui initialement cherchait à étudier la parenté antigénique de différentes espèces d'Ascaris : chez des lapins infestés, il déterminera les titres d'hémagglutination des immunosérums vis-à-vis des antigènes d'ascaris de porc et de toxocara canis. Il concluait alors à l'interférence des antisérums avec les antigènes d'ascaris et de toxocara canis. Pour neutraliser ces antigènes communs, il eut par la suite l'idée d'employer des sérums préalablement absorbés avec des antigènes d'autres helminthes.

Il semble que cette nouvelle technique soit susceptible de donner des résultats plus spécifiques. Ce qui faisait dire au Dr Van Der Sar (128) que l'on obtenait ainsi "des résultats non négligeables mais devant être interprétés". En effet, malgré certains perfectionnements de la méthode, il existe encore des réactions croisées - donc faussement positives - et des résultats faussement négatifs.

° <u>L'immunofluorescence (3 - 64)</u>

fut mis au point par Taffs pour étudier l'ascaris. Elle consiste :

- dans un premier temps à faire agir le sérum à diverses dilutions sur des coupes à congélations du parasite. Lorsqu'un anticorps se trouve dans le sérum suspect, il se fixe sur les structures correspondantes du parasite.

- dans un deuxième temps, une globuline animale, antiglobuline humaine marquée à l'isothiocyanate de fluoresceine est versée sur la préparation préalablement rincée. La globuline se combine avec les anticorps humains restés sur le parasite. L'union antigène-anticorps produite dans la première phase est alors visible grâce à la localisation de la fluorescence en lumière ultra-violet.

Dans un récent article (137), Woodruff fait le point sur la valeur d'une telle technique. Comme en ce qui concerne les tests cutanés, l'on avait d'abord employé des oeufs comme préparation antigénique ; les résultats furent insatisfaisants, et là encore on utilisa ensuite des larves. Malgré cette meilleure technique, des réactions croisées avec l'ascaris subsistèrent. On eut alors l'idée de pratiquer une absorption du sérum grâce à une préparation d'ascaris lyophylisé en suspension dans une solution : on faisait alors absorber un volume de sérum de patient suspect de toxocarose par deux volumes d'extrait d'ascaris. Les résultats se montrèrent plus spécifiques. Enfin, pour faciliter la conservation des larves, Kagan eut l'idée de pratiquer une digestion chlorhydropeptique.

En résumé, l'immunofluorescence semble être une technique assez fidèle et spécifique. Elle confirme le plus souvent les tests cutanés, mais il semble que cette dernière réaction soit plus persistante d'où les contradictions apparentes.

° <u>L'immunoélectrophorèse (8 - 15 - 16)</u>

Cette réaction mise au point par Grabar (1953) est qualitativement très fine.

Elle associe une électrophorèse de zone en gélose et une précipitation immunologique en présence d'un antisérum. L'antigène purifié et standardisé est soumis sur une plaquede gélose aux effets d'un champ électrique constant. Les différents constituants migrent à des distances variables du départ. Le sérum à étudier est versé dans une rigole parallèle. Les anticorps vont alors diffuser dans la gélose à la rencontre de la fraction antigénique correspondante et précipiter à leur point d'équivalence. Une série d'arcs apparaît sur la lame. Chaque parasite fournit vis-à-vis d'un sérum immun, une série d'arcs identifiables dont certains sont propres, et d'autres communs avec d'autres parasites de même genre. L'intensité du parasitisme se traduit en plus par la richesse des arcs accessoires.

La microméthode de Schneidegger permet d'utiliser un volume réduit d'immunsérum et d'effectuer une lecture beaucoup plus rapide.

Ainsi, l'immunoélectrophorèse semble être une méthode de choix ; il s'agit de la forme la plus perfectionnée des réactions de précipitation, car "elle est très sensible et très spécifique".

De nombreuses autres techniques ont été mises en oeuvre avec plus ou moins de succès :

- dosages des anti-A et anti-B souvent supérieurs à 1/256. Cette production d'hémagglutinines est liée à l'existence d'une parenté antigénique entre les antigènes A et B et certains antigènes toxocariens,

- présence d'antigènes circulants : Huntley à l'occasion de 34 examens de sérum a trouvé un cas positif,

- réaction de floculation à la bentonite (110).

En fait, seules quelques réactions semblent intéressantes. Ainsi lors des journées de Pédiatrie de Juin 1970, Bouchard et Lorilloux (24) communiquèrent une série de 52 cas d'hyperéosinophilie enfantine dont 31 cas furent l'objet d'une étude immunologique. Quatre méthodes furent employées : déviation du complément, double diffusion en gélose, immunofluorescence et immunoélectrophorèse, qui révélèrent 13 résultats positifs dont un syndrome de Larva Migrans viscérale.

La véritable difficulté c'est la préparation d'antigènes spécifiques standardisés. Mais quoique parfois, sujet à caution, il semble que l'intradermo-réaction, l'immunoélectrophorèse et à un titre moindre l'immunofluorescence puissent apporter une contribution non négligeable au diagnostic. Ce faisceau de présomptions sera parfois renforcé par la certitude de l'examen histologique.

III/ - <u>LA PREUVE HISTOLOGIQUE</u>

Seule la découverte de la lésion spécifique, le "granulome allergique éosinophile" de Churg et Strauss (36), ou mieux la larve toxocarale, apporte la certitude (42). Qu'il s'agisse de biopsie in vivo ou d'un prélèvement nécropsique, la dispersion des localisations, leurs faibles dimensions rendent parfois cette recherche difficile sinon vaine. Au niveau du foie par exemple la présence d'une larve identifiable n'est rapportée que dans environ 1/4 des cas seulement.

Notons qu'au niveau des nodules cutanés, l'excision n'a jamais permis de mettre en évidence des éléments larvaires

ou débris nécrosés ; ce qui a fait dire à certains qu'il ne s'agissait à ce niveau que d'une manifestation locale de l'état allergique général, à la différence de ce qui se passe en matière de larva migrans ankylostomidienne. Il en va tout autrement au niveau du diaphragme, du poumon, du coeur, du cerveau ou de l'oeil. Ainsi Dent a trouvé dans un cas d'examen de muscle du squelette 5 larves par gramme de tissu. Mais là encore, l'organe de choix reste le foie. Est-ce-à dire que devant toute suspicion de Toxocarose, il faille effectuer une biopsie systématique ?

Comme l'a redit récemment Zinkham (138) il ne semble pas qu'une telle pratique soit logique : car si le tableau clinique est bénin, l'on a peu de chance de trouver "quelque chose de plus". Cet examen présente certains risques et exige un prélèvement important. Il s'agit donc d'un examen "réservé" à quelques cas, épidémiologiquement, bien sûr, cela est regrettable.

Grâce à la laparotomie ou lors de la nécropsie, on découvre un foie volumineux parsemé de nodules fermes et blancs ou grisâtres, de taille variable que l'on prélève. La préparation de nombreuses coupes sériées est nécessaire entre 200 - 400.

L'examen microscopique fait découvrir de nombreux foyers inflammatoires d'âges différents :

- Dans les lésions les plus jeunes, le granulome éosinophile n'est pas complètement organisé :

° Au centre se situe le tunnel creusé par la larve dans le parenchyme hépatique, tantôt on y reconnaît encore la larve, tantôt le canal est comblé par des cellules nécrosées.

° Sur le pourtour une couronne éosinophile en voie de lyse, tandis que le parenchyme est massivement infiltré de cristaux, de plasmocytes, d'histiocytes en plage. On peut noter un début d'organisation fibrinoïde du tissu conjonctif.

- Les <u>lésions anciennes</u> sont plus différenciées et s'organisent en de véritables granulomes. A ce stade, la larve est le plus souvent digérée, il peut subsister quelques débris :

° Le centre est occupé par un amas d'éosinophiles complètement nécrosés, où l'on distingue quelques cellules géantes comme dans toute réaction à un corps étranger.

° Le tout est bordé par des éléments épithélioïdes en palissade, puis des traînées ou un véritable encapsulement de fibrocytes mêlés à de nombreux plasmocytes ou éosinophiles. Ces granulomes sont souvent centrés sur une veinule dont l'endothélium est lésé. Dans le poumon ou le rein le processus débute par une phlébite.

- Enfin, <u>les lésions plus âgées</u> sont fibreuses ou calcifiées. De toutes façons, ces formations hépatiques sont toujours entourées d'une réaction inflammatoire dense ou diffuse, lympho-histioplasmocytaire. Il arrive que l'on trouve aussi une discrète infiltration graisseuse et un début d'hémosidérose comme le signale De la Véga (108).

Quoiqu'il en soit, plus significative encore est la découverte et l'identification de la <u>larve toxocarale</u>. Ici l'on se heurte à de nombreuses difficultés :

° d'abord sa relative rareté : 20 à 25 % des cas (117),

° ensuite sa découverte laborieuse (137),

° enfin son identification minutieuse (43).

Dent, après l'échec relatif des techniques d'écrasement, mit au point un procédé de digestion des tissus frais par de la trypsine et de la pepsine libérant ainsi la larve intacte et parfois mobile.

C'est surtout à Nichols que l'on doit la codification d'ensemble permettant de reconnaître cette larve (94). Il est nécessaire en particulier d'obtenir une coupe transversale au niveau de la partie moyenne de l'intestin . La présence d'expansions aliformes latérales, leur dimension, le type intestinal et les différents diamètres du corps sont les critères les plus utiles pour la différenciation des larves d'ascaris lumbricoïdes, Nécator, strongyloïdes stercoralis.

Sa morphologie est assez bien connue : elle est d'ailleurs identique chez l'homme et chez les autres paraténiques :

- Longueur : 350 - 450 µ
- Largeur : 18 - 22 µ dans sa partie moyenne
- Bouche subterminale légèrement incurvée dorsalement et pourvue de trois lèvres, stoma cupuliforme, peu profond
- Oesophage de calibre hétérogène, terminé par un petit bulbe de 20 - 26 µ
- Colonnes excrétrices - deux canaux latéraux s'étendant en arrière de chaque côté de l'intestin - bien développées et délimitées.

- Présence d'ailes latérales proéminentes,
- L'extrémité caudale est effilée et légèrement recourbée dorsalement.

Les larves de Toxocara cati ne se distinguent que par leur plus petit diamètre, inférieur à 17 µ.

Dans la pratique des difficultés subsistent. La découverte de lésions et surtout l'affirmation de leur spécificité est parfois discutable. Ainsi dans l'article publié par Mac Dougall (83), l'examen de 200 sections ne révéla aucune larve. Mais pourtant l'auteur note que "des modifications inflammatoires furent remarquées dans les zones périportales, avec infiltrations diffuses d'éosinophiles. Une lésion granulomateuse montrait une nécrose centrale entourée par des infiltrations éosinophiliques lymphocytaires et plasmocytaires. Ces changements pathologiques furent interprétés comme compatibles avec l'existence de larva migrans viscérale".

Malgré le tableau clinique et les circonstances épidémiologiques, cette démonstration anatomopathologique pourrait sembler peu convaincante. Mais Dickson, cette même année, au sujet d'une autre observation de toxocarose chez un enfant de deux ans rapportait que la biopsie du foie "montrait des foyers inflammatoires, des cellules de foie détruites, remplacées par des éosinophiles presque exclusivement ... Plusieurs plages distinctes d'éosinophiles envahissant des débris amorphes furent notées, et les apparences indiquaient d'une façon certaine que les débris étaient dérivés de fragments dégénérés de larves" (43).

Il faut donc en la matière être particulièrement averti pour identifier avec certitude non seulement le granulome mais aussi la larve et les débris de sa dégénérescence.

Heureusement, le contexte épidémiologique, le tableau clinique et les examens biologiques et immunologiques permettent déjà une approche du diagnostic.

Au niveau de l'oeil, la masse jaunâtre qui laisse suspecter au fond d'oeil une lésion toxocarale nécessité souvent, pour être identifiée, plus de 100 coupes sériées. On y met en évidence le même granulome mais de volume très réduit, parfois la larve est présente.

Enfin, l'anatomopathologiste peut aussi trouver des lésions spécifiques au niveau du rein, du pancréas, des muscles.

Quoiqu'il en soit, la thérapeutique semble être d'action limitée, si elle fait diminuer l'inflammation, ses effets sur la larve, elle-même, sont plus sujet à caution.

E/ - L'EVOLUTION ET LE TRAITEMENT DE TOXOCARA CANIS

A/ - *Sans traitement*

Même en l'absence de toute thérapeutique, l'évolution de la toxocarose est le plus souvent favorable puisqu'il s'agit dans la majorité des cas :

1) - d'une maladie bénigne (51 - 117 - 139)

En effet, le tableau clinique pauvre, souvent asymptomatique, surtout chez l'enfant, ne permet pas toujours de suspecter cette zoonose. De plus, pathologie récente encore mal connue, le praticien, face à une éosinophilie ou une hépatomégalie enfantine a peu de chance de l'évoquer (99). Enfin une troisième circonstance milite en faveur de cette

méconnaissance, le fait que la symptomatologie respiratoire, parfois bruyante, survient souvent avant l'apparition de l'éosinophilie, et que la radio analogue à celle du syndrome de Loeffler fera incriminer une ascaridiose dont cet enfant est par ailleurs porteur.

En résumé, un tableau clinique, fait de bronchites banales, d'hépatomégalie modérée, de fébricule passagère, peut être imputé à une toxocarose si par ailleurs l'on note une éosinophilie massive. Parfois, il s'agit de forme encore plus frustrée, se limitant à la découverte fortuite d'une éosinophilie intense et prolongée, évoluant par poussées.

Le plus souvent, à plus forte raison s'il s'agit d'une forme latente, l'évolution est spontanément favorable. La guérison, en l'absence de réinfestation ou de localisation gravissime - comme au niveau de l'oeil ou du coeur - est définitive et sans séquelles.

Ainsi un traitement même de couverture, lors d'une découverte d'examens systématiques, ne semble donc pas être de mise. Il en va tout différemment lorsque l'état du patient est préoccupant.

2) - <u>une toxocarose grave</u>

Elle peut l'être d'emblée ou s'aggraver secondairement. Cette dernière forme, la plus insidieuse, peut être le fait de certaines complications tardives, particulièrement en ce qui concerne les localisations cérébrales ou oculaires.

En la matière, l'analogie est frappante avec la toxoplasmose souvent diagnostiquée a posteriori, lors de la découverte d'une choriorétinite.

Les auteurs s'accordent à penser que l'évolution de cette parasitose est en fait fonction de certaines conditions épidémiologiques ou de "terrain" :

- l'âge de la personne est à considérer, l'infestation de l'adulte semble ainsi plus grave que la forme enfantine.

- l'importance de l'infestation, la possibilité de réinfestation, le tableau clinique se majorant alors.

- la présence de diathèse allergique : asthme ...

- enfin la fragilité de l'organe parasité.

Certaines formes graves entraînant rapidement la mort dans un tableau d'atteinte cardiaque et neurologique proche par maints côtés des collagénoses. On pense qu'il s'agit de cas où la dissémination larvaire est extrême.

Parfois, par contre, après un épisode d'apparence bénin, des complications gravissimes viennent assombrir le pronostic :

- Bronchopneumonie enfantine (30 - 120)

- Oedème aigu du poumon : nombreux exemples

- Myocardite avec collapsus (50 - 120)

- Encéphalite et convulsion (65 - 90)

- Endophtalmite provoquant l'énucléation (63 - 130).

L'observation rapportée par G. Marchal en 1963 à propos d'un cultivateur de 28 ans, présentant un syndrome de Larva Migrans viscérale et décédé d'un collapsus, rentre dans cette catégorie (84).

Dans ces cas graves, un traitement s'impose. Même si l'évolution est favorable, la convalescence est longue, asthéniante. Certains signes persistent longtemps. Il en est ainsi :

- de l'éosinophilie prolongée au-delà de deux ans, même si la chute initiale a été rapide (53).
- de l'hépatomégalie persistante, parfois dernier signe à disparaître.
- une hypergammaglobulinémie durable n'est pas rare non plus.

Ainsi, comme l'écrit MOREAU dans la Revue Française d'Allergologie 1971, "tout se passe comme s'il existait une toxocarose infestation et une toxocarose maladie" (92).

B/ - *Evolution sous traitement*

1) - Traitement étiologique

Dès 1961, Pike montre que chez la souris, l'emploi du diéthylcarbamazine, de l'oxiphénarzine ou du citrate de pipérazine n'a pas d'action sur la migration larvaire dans les tissus. Mais, au moins dans le cas du premier produit,

une administration durant 14 jours à la dose de 50 mg/Kg réduit le nombre des larves de 35 %. Par contre, Zinkham en 1968 semble beaucoup moins affirmatif. (138).

°° Quels résultats le traitement a-t-il chez l'homme ? Là encore, les thérapeutiques variées sont différemment appréciées :

- Le Diéthyl carbamazine : pour certains, comme Snyder (120), il s'agit du seul traitement actif entraînant 50 % d'amélioration clinique, quoique cela n'empêche pas les complications oculaires.

Shrand considère, quant à lui, que la dose enfantine couramment employée, de 100 mg/j, n'est sans doute pas suffisante. Pourtant ce médicament serait utile en particulier dans les pneumonies sévères. Malgré un échec, Beaver, en 1962, pensait que ce produit était le seul à posséder une action réelle quoique modérée. Il l'a utilisé dans 19 cas en notant que la fièvre, la toux, l'hépatomégalie cédaient rapidement mais que l'éosinophilie persistait.

La même année, Lorentz, sur un cas plus douteux, n'a constaté aucune amélioration clinique ou biologique (81).

- Si l'Arsenic, parfois employé avec succès dans l'éosinophilie tropicale, est ici sans effet, il semble qu'un nouveau produit permette quelques espérances :

- Le Thiabendazole (Mentézol) serait efficace contre l'ascaris, l'ankylostome, le strongyloïde, l'anguillule et la trichine.

Expérimentalement chez la souris infestée, on note une diminution des larves de Toxocara Canis, comme l'a rapporté Cuckler au Congrès de Médecine tropicale en 1964. Mais chez le chien cette efficacité est moindre, en particulier il n'empêche pas le passage transplacentaire de la larve.

Cliniquement, Nelson a traité un enfant contaminé, en 1966, par 50 mg/kg/j durant 40 jours. Il nota une chute de la température, une amélioration de l'état général et une réduction de l'hépatomégalie. Mais l'éosinophilie persistait à un taux élevé (93).

Mac Dougall, dans une étude parue en 1969, faisait le point de la question à l'occasion d'une toxocarose chez un enfant de 26 mois (83). Ce jeune patient reçut par voie orale 25 mg/kg de thiabendazole durant deux périodes de cinq jours. Des dosages de concentrations plasmatiques furent effectués : un pic survint trois heures après l'administration mais, on nota une disparition totale de la drogue dans les 24 heures. On ne remarqua ni effet cumulatif, ni effet toxique après chaque période.

Pourtant certains cliniciens ont rapporté qu'avec des doses de 50 mg/kg par jour ou plus, il existait des troubles dans la moitié des cas : étourdissements, nausées, céphalées, épigastralgies, parfois hypoglycémie et hypotension passagères.

Comme l'absorption gastro-intestinale est rapide, et que l'élimination rénale dans la proportion de 80 - 90 % se fait dans les 36 heures, l'auteur, qui n'avait pas constaté d'amélioration clinique nette, concluait qu'un traitement prolongé était justifié.

Malgré ces incertitudes, le thiabendazole demeure pour certains comme de la Véga (108), Golvan (55) et Imbert (67), la meilleure thérapeutique actuelle si l'on emploie de fortes doses durant une assez longue période, environ 3 semaines.

Quant au remède "miracle", il reste encore à découvrir. D'ailleurs sur quoi base-t-on l'efficacité d'une thérapeutique ? : la diminution de l'hépatomégalie et surtout la chute de l'éosinophilie. Or, il semble bien que cette diminution progressive n'implique pas que l'organisme se soit débarassé de son parasite ; elle témoigne simplement de son accoutumance ou que le parasite a trouvé un gîte qui le met moins en contact direct avec les tissus : en somme ce qui se passe pour le cerveau ou l'oeil, où l'on trouve une éosinophilie basse chez un sujet anciennement infesté. Il ne s'agit donc pas d'une sécurité ni d'une preuve d'efficacité.

- <u>Les corticoïdes</u>, parfois recommandés, entrent plutôt dans le traitement symptomatique.

2) - <u>Traitement Symptomatique</u>

Ici le praticien sera guidé par la gravité du tableau clinique et surtout la localisation de la larve infestante.

Quoiqu'il en soit, les corticoïdes seront toujours un appoint précieux, aussi bien pour améliorer l'état général que faire tomber la fièvre ou surtout lutter contre l'inflammation à tous les niveaux. Ainsi Nolan rapporte en 1968, le succès des corticoïdes en dépôt sous-conjonctival dans une endophtalmite toxocarale (95).

De plus :

- les antibiotiques, l'oxygénothérapie pour les tableaux pulmonaires,
- la digitaline, les diurétiques pour les signes cardiaques,
- les anticonvulsivants, la ponction lombaire pour les manifestations neurologiques,
- le fer (82) et l'acide folique pour l'anémie hypochrome sont autant d'armes à notre disposition,
- sans oublier les divers antihistaminiques pour contrôler les effets des éventuelles lyses parasitaires massives.

Mais comme dans bien d'autres domaines, et surtout en ce qui concerne les parasitoses, la prophylaxie reste le remède par excellence.

3) - Le Traitement prophylactique

A ce stade, on peut agir dans trois directions :

a) - *Chez l'animal* : connaissant la fréquence de son infestation "habituelle" - chien, chat - ou "erratique" - porc, mouton - la seule mesure efficace serait l'éviction de l'animal (60). Plusieurs observations sont formelles à ce sujet.

On peut aussi employer une chimiothérapie régulière pour déverrer l'animal, par exemple une cure mensuelle de pipérazine, (comme le propose Thomsett), ce traitement s'adressant surtout aux chiennes et aux chiots réservoirs essentiels de toxocarose.

De plus, il existe un produit vétérinaire récent très efficace sur l'ascaridiose, le tétramizol. Peut-être, comme le fait espérer Imbert, cette thérapeutique sera-t-elle aussi efficace chez l'homme (67).

b) - *Chez l'homme* : ces mesures concernent surtout l'enfant "victime toute désignée, ignorant les principes élémentaires de l'hygiène".

Ne pas laisser les enfants jouer dans la poussière, leur faire laver les mains fréquemment, éventuellement consulter régulièrement un ophtalmologue (7), sont autant de conseils à donner, et pour le praticien penser à cette pathologie chez un enfant, mais aussi chez ses frères et soeurs (125 - 61 - 39).

- *Chez l'adulte*, les professionnels:vétérinaires, bergers, éleveurs, sont les plus exposés ; ils devront respecter aussi une certaine hygiène des mains. La ménagère, elle-même, prendra soin de laver les crudités, les fruits avec de l'eau non souillée.

c) - *Enfin en ce qui concerne le sol*, les jardins publics, les cours, les plages mêmes : si les oeufs peuvent facilement être détectés, il est beaucoup plus difficile de les détruire (138). De plus, comme l'a fait remarquer un rapport de l'OMS sur "les helminthes transmis par le sol" pour mettre en oeuvre une prophylaxie efficace, il faudrait effectuer une étude mondiale de la distribution et de la prévalence de la Toxocarose (98).

En conclusion, il semble que pour la toxocarose il vaut mieux prévenir que guérir, car même s'il s'agit d'une infestation moins fréquente que celle due à l'ascaris lombricoïde, elle n'en est pas moins parfois beaucoup plus grave, et faute d'une thérapeutique radicale, elle peut être la source de graves dommages.

oOo

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION

Notre malade, qualifiée d'asthmatique, semble avoir été l'objet d'une infestation toxocarale, alors que les données anatomopathologiques inclinent plutôt à envisager une collagénose. Notre observation se situe donc aux frontières de ces trois pathologies qui, parmi leurs différentes manifestations, ont en commun, entre autres :

- une éosinophilie parfois importante,

- une symptomatologie respiratoire souvent intense.

A/ - *AVANT DE DISCUTER LA POSSIBILITE DE L'ORIGINE TOXOCARIENNE DE CES TROUBLES, IL SEMBLE QU'IL NOUS FAILLE ENVISAGER L'HYPOTHESE DES MANIFESTATIONS ASTHMATIFORMES, ET PLUS GENERALEMENT DES PNEUMOPATHIES A PRECIPITINES.*

1) - L'asthme : notre patiente, nous l'avons dit, avait été testée, avant son hospitalisation dans le service. On avait détecté une hypersensibilité aux poussières et à certains germes microbiens. D'ailleurs, le tableau clinique était très évocateur - d'après son médecin traitant - d'une pathologie asthmatique. Nous n'avons pu confirmer ces manifestations allergiques, la malade étant sous corticothérapie.

2) - Mais, à côté de cette hypersensibilité immédiate propre à l'asthme, il existe un groupe de pneumopathies caractérisées par une réaction semi-retardée avec anticorps précipitants - type III de la classification de GELL et COOMBS - dont un bref rappel nous semble intéressant pour bien situer l'affection de Mme La ...

C'est à PEPYS que l'on doit les travaux fondamentaux en la matière. Il s'agit d'un ensemble assez homogène de pneumopathies que MOLINA qualifie "d'une des acquisitions les plus fructueuses de ces dernières années". (88). Leur tableau est-il compatible avec celui présenté par notre malade ?

Le "Poumon de fermier" - affection automnale de l'agriculteur qui a récolté du foin moisi du fait d'un été trop pluvieux - est un bon exemple de ces pneumopathies. Mais il existe d'autres activités professionnelles engendrant des troubles très voisins : maladie des éleveurs d'oiseaux, maladie des bois exotiques, des fromagers, des champignonnistes, des fourreurs, des ouvriers du sucre ... à l'occasion desquelles ont met souvent en évidence un antigène commun : actinomycetis thermophile. Or, le mari de notre malade était menuisier. Aurait-elle pu contacter par exemple la maladie des bois exotiques, sur son terrain de diathèse allergique ?

Résumons donc leur symptomatologie. Il s'agit d'un tableau pseudo-grippal avec fièvre, toux sèche, dyspnée, atteinte de l'état général notoire : en particulier une asthénie et un amaigrissement importants. La radio objective des images miliaires ou réticulonodulaires qui rétrocèdent spontanément en trois semaines. La biologie prouve l'élévation de la vitesse de sédimentation, une éosinophilie autour de 10 %, tandis que l'enquête allergologique met en évidence des précipitines sériques antifoin moisi ou autres. L'évolution est le plus souvent favorable, pourtant des épisodes d'insuffisance cardiopulmonaire peuvent entraîner une issue fatale. Ce tableau est donc assez éloigné de celui présenté par notre malade.

Pour BIGUET (16) il semble que tous les anticorps humoraux soient précipitants mais à des degrés divers, et que, le plus souvent, il faille réserver le nom de précipitines aux anticorps IgM, dont le pouvoir précipitant est révélé par les techniques d'immunodiffusion. Dans l'asthme atopique, la masse antigénique introduite dans l'organisme induit souvent une imprégnation insuffisante, d'où la difficulté de détecter les anticorps précipitants élaborés. Il en va autrement lorsqu'il s'agit d'inhalation massive ou de libération continuelle d'antigènes par un organisme vivant comme un champignon ou un helminthe. Ainsi tantôt les précipitines ne seraient que les témoins de la sensibilisation du sujet, tantôt ces anticorps joueraient un rôle pathogénique : parfois par anaphylaxie liée à la libération d'histamine, le plus souvent par phénomène d'Arthus qui serait responsable des opacites pulmonaires si typiques.

Quoiqu'il en soit, pratiquement la mise en évidence de ces précipitines constitue un argument diagnostic de précision à condition - comme le souligne encore BIGUET - que "le biologiste soit parfaitement au fait des embûches des techniques d'immunodiffusion".

Bien plus, certains auteurs comme MOREAU (92), vont plus loin et voient dans la Toxocarose une "maladie allergique à précipitines". Le diagnostic des deux cas rapportés par son article ne fait d'ailleurs appel qu'aux données cliniques et séro-immunologiques en dehors de tout examen histologique.

B/ - L'INFESTATION A TOXOCARA CANIS

Avant d'envisager le diagnostic positif de cette zoonose, nous nous proposons d'éliminer un certain nombre d'éventualités qui viennent à l'esprit tant en ce qui concerne

les différentes causes d'éosinophilies qu'en ce qui touche le tableau cardio-pulmonaire de notre malade.

1) - L'éosinophilie

Depuis la description de Wharton-Jones (1846) et l'appellation que leur donna Ehzlich (1879), les éosinophiles ont fait l'objet de nombreux travaux. Le clinicien confronté à une éosinophilie importante ou massive évoque systématiquement certaines étiologies (89). En ce domaine, ce sont surtout les données de l'anamnèse et les examens complémentaires qui confirmeront les hypothèses.

° l'éosinophilie modérée ne pose guère de problèmes :

- état allergique banal, asthme et équivalents, dermatoses,
- intoxications médicamenteuses = Pénicilline, streptomycine, P A S, opothérapie, chrysothérapie, tranquillisants, aspirine ...
- intoxications professionnelles - benzène, expositions aux radiations.

Notre malade, asthmatique connue, était titulaire d'un taux trop important pour entrer dans cette catégorie.

° l'éosinophilie majeure fait évoquer d'autres tableaux cliniques.

A ce sujet, une distinction classique est établie entre les hyperéosinophilies "parasitaires" ou "non parasitaires" (129). Une statistique de Goudemand (56) portant sur

20 cas d'éosinophilies mal étiquetées, donnait les résultats suivants :

Eosinophilie non parasitaire		Eosinophilie parasitaire	
Asthme majeur	3	Distomatose	3
Hodgkin	3	Anguillose	3
P.A.N.	4	Filariose	2
		Larva Migrans	2

a) *Les éosinophilies non parasitaires*

comprennent essentiellement - outre les formes éosinophiliques de certains cancers épithéliaux - les hémopathies et les collagénoses. Parmi ces dernières, la périartérite noueuse reste la plus fréquente et est la plus proche du tableau présenté par notre malade ; nous en reparlerons à propos des troubles cardiaques.

Au sein des hémopathies, la maladie de Hodgkin, définie par Favre comme "une adénite prurigène éosinophilique" est la plus évoquée. Remarquons pourtant que Mathé, à partir de 302 observations, n'a trouvé que dans 10 % des cas une éosinophilie supérieure à 5 %. Notre malade n'ayant jamais présenté d'adénopathie, l'on peut écarter d'emblée cette hypothèse.

Les formes éosinophilogènes des leucémies sont discutées et semblent être très rares. De toutes façons, pas plus la ponction médullaire que les multiples formules sanguines n'ont montré les éléments immatures leucoblastiques. L'hypermyélophorèse éosinophilique, quant à elle, n'était que la conséquence inévitable de la déplétion sanguine initialement passagère.

b) - *Les éosinophilies parasitaires*

Le mécanisme de ce désordre sanguin est bien connu. L'apparition d'une substance éosinotactique dans un tissu provoque localement un afflux d'éosinophiles (100), d'où leur chute dans le courant sanguin ; la réaction médullaire, dépassant son objectif, entraîne l'hyperéosinophilie sanguine "de surplus" selon les termes d'Esselier.

En fait, comme l'a prouvé Fernex (48) des substances - comme les extraits d'helminthes - provoquent une stimulation des mastocytes dont le métabolisme augmente. Leur lyse libère les produits de sécrétion - histamine, sérotonine et autres - qui provoquent l'afflux d'éosinophiles. Ces cellules ont en effet pour objet de neutraliser l'histamine cellulaire. Walsk et Leer ont d'ailleurs observé des éosinophiles phagocytant des granules basophiles mastocytaires.

Les études de Léger, au début du siècle, puis de Lavier ont permis de dégager les principaux paramètres intervenant en la matière (77). Pour être éosinophilogène, il faut :

- que le parasite soit un métazoaire - les protozoaires, comme l'amibe, ne déclenchant qu'une réaction histiocytaire.

- qu'il comporte une phase tissulaire. Il est reconnu habituellement que l'éosinophilie sanguine est d'autant plus intense et durable que le contact est étroit et prolongé. Ce n'est pas le cas des vers qui évoluent dans la seule lumière digestive. Par contre, cela est réalisé au maximum par les helminthiases à cycle intratissulaire strict : filariose, bilharziose, larva migrans.

- L'hôte, lui aussi, joue un rôle dans l'intensité des manifestations cliniques : origine géographique (56 - 89 - 54), terrain vagotonique, diathèse allergique et sans doute insuffisance surrénalienne sont des facteurs favorisants.

1 - Notre malade n'ayant jamais séjourné à l'étranger, il est dès lors possible d'éliminer certaines parasitoses tropicales très éosinophilogènes, car, malgré les émigrations et le brassage des populations, les conditions d'hygiène et de surveillance sont en général suffisantes, comme le faisait remarquer Goujon - dans sa thèse sur l'ankylostomiase de l'antillais transplanté en métropole (59) - pour écarter tout risque de contamination. Ainsi en est-il :

- des filarioses lymphatiques et cutanées,
- des bilharzioses à tropisme urinaire ou intestinal,
- des anguilluloses ou des ankylostomoses que l'on rencontre parfois dans les pays tempérés : tunnels, galeries ...

2 - Parmi les parasitoses autochtones, les infestations à oxyures, ou trichocéphale, ne provoquent que des troubles sanguins passagers et peu intenses.

° L'ascaris par contre, dont une partie du cycle est tissulaire, pourrait être évoqué. Mais l'éosinophilie qu'il entraîne, parfois élevée (30 %) ne correspond qu'à la phase d'invasion du prasite, vers le 20ème jour, et rétrocède rapidement. De plus, les analyses de selles sont souvent positives. Or, chez notre malade, les examens répétés n'ont pas permis de confirmer cette hypothèse.

Nous avons déjà envisagé l'éventualité d'une distomatose à Fasciola Hépatica (75). La grande douve du foie est en effet particulièrement répandue dans le Sud-Ouest. Mais déjà, l'enquête de son médecin traitant avait été négative. L'école de Bordeaux (PAUTRIZEL et Coll.) a bien montré la valeur de l'intradermo-réaction utilisant un antigène délipidé, riche en azote, et de la réaction de fixation du complément (102). Or, ces réactions se sont montrées négatives chez notre malade. Par ailleurs, la richesse de la symptomatologie ne cadre pas plus avec une éventuelle distomatose qu'elle n'est imputable à une ascaridiose.

La trichinose, rare en France, n'a pas été retenue. Les examens complémentaires étaient d'ailleurs négatifs à cet égard.

3 - Enfin, dans un certain nombre d'observations, l'on parle d'éosinophiles cryptogénétiques, essentielles ou idiopathiques (75 b). C'est le cas de l'éosinophilie familiale. Son autonomie est extrêmement controversée. Il semble que le caractère "familial" ne joue qu'en tant que facteur commun d'habitudes alimentaires ou de dissimination d'un helminthe. C'est ainsi que l'on pensera principalement à la douve du foie après ingestion de cresson, ou au toxocara canis en cas de pica et de contacts avec un chien.

Le tableau décrit par Weigarten (1943), sous le nom de "grande éosinophilie tropicale" et que l'on qualifie aussi parfois de "poumon tropical éosinophilique" est plus intéressant (60). A côté de manifestations pulmonaires - souvent intenses - toux asthmatiforme, bronchites, infiltrats pulmonaires migrateurs - l'éosinophilie massive, la fièvre, l'asthénie, les adénopathies superficielles résument cette pathologie, souvent léthale en l'absence de traitement.

Après les 81 observations commentées par cet auteur, Fries, en 1953, apporta des preuves indiscutables de ses relations avec les filarioses. Il ne s'agirait donc une fois de plus que du masque polymorphe des parasitoses. Actuellement, on incrimine surtout :

- la filariose à Brugia Malayi.
- les formes erratiques de parasitismes humains : oeufs de schistosomes.
- les parasites d'animaux égarés chez l'homme en "impasse", en particulier toxocara canis et cati.

Ainsi, Chandhuri et Saha qui avaient infesté un volontaire avec 100 oeufs de Toxocara Canis, ont pu observer une éosinophilie massive, persistante, avec tableau respiratoire "simulant" d'après eux une éosinophilie tropicale (35).

En résumé, comme l'écrit Maran "les éosinophilies cryptogénétiques ne sont que la traduction d'un parasitisme ignoré" et toxocara canis semble en être une des causes les plus fréquentes.

2) - Le tableau pulmonaire (129)

Saintillon dans sa thèse de 1961 sur "le poumon à éosinophiles" envisageait deux éventualités cliniques : les manifestations aigües rapidement résolutives et les manigestations durables d'évolution chronique (111). Les deux épisodes aigus dont a été l'objet notre malade, entraient dans cette première catégorie.

S'agissait-il de syndromes Loefflérien ?

Si le tableau clinique était proche de celui "d'infiltrats pulmonaires labiles ou éosinophiles", l'état général, hépatomégalie, les troubles neuro-sensoriels et surtout le contexte biologique ne cadraient guère avec cette hypothèse. Par ailleurs, la deuxième crise ne pouvait être imputable à une réinfestation, et l'évolution fatale rend la comparaison encore plus difficile.

Les auteurs anglais parlent de pneumonies à ascaris lumbricoïdes, on peut assimiler cette pathologie ou Loeffler. Enfin, un état de mal asthmatique - outre l'absence de tableau clinique caractéristique - n'entraîne que rarement une défaillance cardiaque, comme ce fut le cas pour notre malade.

De plus, comme l'écrivait Voisin, il semble bien que l'on donne une extension abusive à ce syndrome. Ainsi à propos de 34 observations associant infiltrats labiles et grande éosinophilie : deux cas seulement de Loeffler furent diagnostiqués par cet auteur (129).

En résumé, aucune explication satisfaisante n'est donnée par la revue des syndromes respiratoires les plus probables. Pouvait-il donc s'agir de manifestations d'une défaillance cardiaque pure ?

3) - Le tableau cardiaque

Quels diagnostics pouvons-nous suggérer ?

° D'abord l'endocardite pariétale fibro-plastique avec éosinophilie de Loeffler (1936) qui associe :

- des signes d'insuffisance cardiaque avec tachycardie parfois galop, troubles diffus de la repolarisation.

- mais aussi atteinte extra-cardiaque plus contingente, reprise par Viala lors d'une observation de 1967 (127). On note des troubles cutanés, des arthralgies, parfois des manifestations neurologiques à type de méningo-encéphalite, une atteinte de l'état général avec fièvre.
  La biologie met en évidence l'anémie, une VS élevée, une éosinophilie autour de 60 %. Par contre Gerbaux, dans une revue de 66 cas, ne l'indique que 25 fois.

D'évolution fatale à court terme, cette pathologie cardiaque est souvent caractérisée sur le plan histologique par l'atteinte primitive des régions sous endocardiques avec thrombose murale et secondairement épaississement fibreux de l'endocarde. C'est l'organisation fibreuse de ces thromboses qui serait la cause de l'endocardite fibreuse. Le Dr Jacquinet reprend ces notions à l'occasion de sa thèse (1971) (70).

Mais comme il est dit dans cette étude - à propos de deux cas - l'on ne rencontre pas à ce niveau de cellules inflammatoires et les autres organes que le coeur ne sont jamais le siège d'aucune lésion caractéristique. Le tableau clinique, biologique et histologique de notre malade reste donc bien différent.

° La périartérite noueuse, outre son association fréquente à l'asthme et son tableau pseudo-Loefflérien peut aussi entraîner une tachycardie et des troubles de la repolarisation. De plus, l'atteinte sévère de l'état général, l'hyperéosinophilie, les manigestations neurologiques associées à un syndrome inflammatoire pourraient plaider en faveur de ce diagnostic. Mais il existe des éléments qui nous contraignent à refuser cette éventualité. L'évolution trop rapide qui terrasse en quelques mois, la présence d'infiltrats éosinophiliques diffus, la biopsie musculaire négative ne confirment pas une maladie de Kussmaul.

Ainsi aucun des cadres nosologiques envisagés ne semblent correspondre au tableau dont notre malade fut l'objet. Maintenant que nous connaissons mieux le syndrome de Larva Migrans viscérale dû à Toxocara canis, il nous paraît plus que probable que notre observation en est une bonne illustration. En suivant la trame de notre exposé, reprenons succinctement les différents éléments significatifs de cette maladie chez notre patiente :

1 - Epidémiologiquement : les séjours fréquents à la campagne chez sa mère, la présence d'un chien.

2 - Cliniquement : des troubles généraux hépatiques, cardio-pulmonaires, cutanés, nerveux et oculaires, coïncident parfaitement avec les descriptions classiques de cette zoonose.

3 - Biologiquement : l'éosinophilie massive, l'hypergammaglobulinémie, l'ascension des IgE abondent dans le même sens. Les tests cutanés et séro-immunologiques - malgré les réactions croisées fréquentes avec celles de l'ascaris lumbricoïde - confirment les données cliniques de façon péremptoires.

4 - Histologiquement : la certitude d'un processus de sensibilisation intense est établie du fait d'une infiltration diffuse de cellules inflammatoires et surtout d'éosinophiles. Par ailleurs, on a mis en évidence l'existence de nombreux petits nodules granulomateux dont une longue corticothérapie avait pu inhiber le développement. A ce sujet, dans la littérature consultée, nous n'avons trouvé aucun exemple de malade ayant été soumis à un tel traitement durant près de deux ans.

En effet, si on rencontre le granulome spécifique dans environ 70 % des observations, le taux n'est plus que de 35 %, lorsqu'il s'agit de l'existence d'une larve, de débris nécrotiques ou d'éléments qui "semblent être" de cette origine. Bien plus son identification reste encore souvent problématique - c'est dire la difficulté d'une telle démarche - et peut-être la trop grande importance que l'on attache à cette investigation puisque, nous l'avons noté, certaines larves pourraient exister sans induire de réaction tissulaire, et une seule larve provoquerait paradoxalement l'apparition de plusieurs granulomes.

Au demeurant, le diagnostic de toxocara canis ne deviendra facile, élégant et certain que lorsque les recherches - séro-immunologiques surtout - aboutiront. En la matière, de nombreux problèmes subsistent, le moindre n'étant pas d'obtenir des préparations antigéniques spécifiques et fidèles. En effet, la complexité des mosaïques antigéniques des helminthes, due à la parenté structurale des protéines vermineuses, la fragilité de certaines d'entre elles rendent difficile, comme le dit Biguet, la production et la standardisation de ces préparations (15).

Quoiqu'il en soit, de nombreux arguments convergent pour établir comme fort probable une infestation à Toxocara canis chez notre malade. Pourtant une difficulté subsiste : la présence à l'examen anatomopathologique de lésions rappelant une maladie du collagène. Notons cependant que dès 1948, Pautrizel (100) notait dans sa thèse que les modifications histologiques induites par des extraits d'ascaris, pouvaient se manifester par "une importante atteinte du collagène, allant jusqu'à la dégénérescence fibrinoïde".

C/ - L'EVOLUTION VERS UNE COLLAGENOSE

Dans un article datant de 1968, J. Gouffaut rapporte une observation très intéressante concernant un homme de 56 ans (58). Ce patient, dans la première période de sa maladie, manifesta une baisse notoire de l'état général, des

parésies, une dyspnée asthmatiforme survenant par crise, allant même jusqu'à l'état de mal asthmatique. L'éosinophilie était alors à 8 %. Puis secondairement, alors que le tableau respiratoire s'amendait, des troubles neurologiques apparurent, faits de polynévrite avec steppage, de déficit de la loge antéro-externe de la jambe droite, d'hyporeflexie achiléenne et d'anesthésie plantaire, on notait aussi une vitesse de sédimentation autour de 100/m, une hépatomégalie importante, fébrile, un amaigrissement et une asthénie.

La biologie révélait des signes inflammatoires et une éosinophilie sanguine autour de 50 %. Le malade décédait brutalement quelques jours après son hospitalisation. A la nécropsie, on découvrait des lésions granulomateuses disséminées, prédominant au niveau du coeur, une infiltration éosinophilique des tissus avec prolifération histio-lympho-plasmocytaire, avec des exsudats, des foyers de nécrose et des altérations vasculaires.

Devant ce tableau très proche de celui de Mme LA ... l'auteur, après discussion, concluait en faveur d'une "collagénose disséminée éosinophile".

C'est à Engfeldt et Zetterstrom (45) que l'on doit la description princeps de cette pathologie définie comme une maladie de système associant éosinophilie sanguine et manifestations pluriviscérales. La même année, Busser (32) évoquait ce diagnostic à propos de 24 observations qualifiées à tort de "leucémie à éosinophile". Cette maladie dont l'étude exhaustive est due à Herbeuval (62) est donc caractérisée par la richesse de sa symptomatologie. On a même noté une atteinte cutanée, rénale, avec albuminurie et hématurie. L'accident terminal est souvent d'origine cardiaque.

Quelle semble être la cause de la dégénérescence du tissu conjonctif ?

Les auteurs s'accordent à y voir la conséquence d'un processus de sensibilisation d'origine variée : néoplasique, microbienne, intolérance médicamenteuse, parasitose et particulièrement la toxocarose (22 - 62). Ainsi, comme l'écrit Odeberg, il ne s'agirait pas d'une maladie strictement autonome mais d'un syndrome de nature allergique ou auto-immune (96). Le processus de collagénose serait induit par le mastocyte, cellule hypersensible de l'organisme, qui réagit aux moindres stimulations en libérant son histamine, particulièrement lors du conflit antigène-anticorps. Des expériences animales ont montré que l'injection d'extraits de parasite déclenchaient une prolifération mastocytaire et secondairement la formation de fibrilles collagènes. Il s'agirait en quelque sorte d'une "diathèse fibrinogène" dont l'éosinophilie ne serait que le témoin. Le mécanisme se rencontre aussi dans l'endocardite fibroplastique. Woodruff n'a-t-il pas d'ailleurs déjà suggéré que les lésions granulomateuses pouvaient provoquer une fibrose endomyocardique. Les tuniques cardiaques seraient particulièrement touchées par cette métamorphose d'où les accidents gravissimes terminaux. Ainsi le parasitisme apporterait une contribution non négligeable à ce grand édifice que sont les collagénoses (121). Parallèlement Cornu n'hésite pas à dire qu'ainsi se rétrécirait chaque jour davantage, "le groupe des grandes éosinophilies encore appelées collagénose aigüe éosinophilique disséminée au profit du syndrome de larva migrans" dû à Toxocara Canis (37).

En résumé, notre malade, infestée par toxocara canis, aurait vu, du fait d'une diathèse allergique et d'une corticothérapie au long cours, s'installer rapidement sur un terrain débilité, des lésions à type de collagénose disséminée éosinophilique dont l'atteinte cardiaque aurait provoqué l'issue fatale. On comprend alors que face aux lésions

viscérales une fois constituées, une thérapeutique quelconque soit de peu d'aide, seuls peut-être les immunodépresseurs pourraient avoir une certaine efficacité.

Sur un plan plus général, de nombreux auteurs ont envisagé la possibilité d'un véritable cycle d'éosinophiles avec des manifestations viscérales variées selon les localisations :

- l'endocardite fibroplastique de Loeffler,
- l'infiltrat de type Loeffler,
- la collagénose disséminée à éosinophile.

Ces pathologies ayant en commun leur origine parasitaire fréquente.

En résumé

Face à une hyperéosinophilie, le praticien évoquera le plus souvent une étiologie parasitaire tropicale ou autochtone. Dans ce domaine, l'infestation à Toxocara Canis, du fait des conditions épidémiologiques très favorables, semble souvent responsable. De plus l'étude de cette pathologie permet d'apporter des explications satisfaisantes à quelques observations difficiles. Parfois, pourtant, des doutes sont permis quant à la certitude du diagnostic. Seule la séro-immunologie est susceptible d'offrir une solution élégante et précise. L'Ecole Bordelaise s'est brillamment illustrée dans la recherche de nombreuses préparations antigéniques. Une fois de plus, les travaux sont particulièrement avancés en la matière. Ainsi on verrait se réaliser le voeu exprimé par Lavier dès 1957, lorsqu'il écrivait : "plus la technique de dépistage des parasitoses progressera et plus l'on verra se raréfier les cas douteux dont le domaine ne paraît guère constitué que par les laissés pour compte de la recherche des helminthes" (77).

oOo

CONCLUSION

L'existence d'une hyperéosinophilie sanguine massive et persistante, fait évoquer, en France, certaines affections où l'éosinophilie peut atteindre des taux supérieurs à 40 % et en valeur absolue un chiffre considérable, par suite de l'hyper-leucocytose conjointe.

On doit penser, essentiellement, à certaines parasitoses :

- la distomatose en particulier dans le Sud-Ouest,
- des strongyloïdes héritées de séjour antérieur en zone tropicale,
- mais aussi une autre affection dont la clinique a été plus récemment individualisée et la biologie précisée : la toxocarose dans le cadre du syndrome de Larva Migrans.

En dehors de ces parasitoses, l'aspect protéiforme du tableau clinique qui accompagne fréquemment ces hyperéosinophilies fait évoquer une collagénose dans la mesure où sont affectés l'état général avec amaigrissement et fièvre prolongée, l'état respiratoire avec asthme et images pulmonaires mal systématisées, l'état cardiovasculaire avec tachycardie et insuffisance myocardique et parfois atteinte endocardique, l'état neurosensoriel avec syndromes radiculo-médullaires et ophtalmologiques, l'état hépatique, l'état rénal également et où s'associent des perturbations biologiques dont une très forte augmentation de la vitesse de sédimentation et une hypergamma-globulinémie.

L'analyse d'une observation privilégiée chez une adulte présentant à la fois une telle symptomatologie clinique polymorphe dont un asthme sévère et un tableau biologique du même ordre, a permis de repérer des anomalies séro-immunologiques mettant en cause l'intervention de "toxocara canis" au cours de l'évolution d'une maladie de système.

Sans doute, l'anatomo-pathologie n'a pas apporté la preuve de la présence du parasite sous forme de granulome toxocarien dans les lésions qui correspondaient à une atteinte disséminée de collagène.

Cependant, l'évolution, sous une thérapeutique spécifique du parasite incriminé (Mintezol) et aspécifique des états inflammatoires (Corticoïdes), discordante entre les stigmates biologiques (diminution du taux des précipitines, du taux des Immunoglobulines E, du taux des éosinophiles) et la symptomatologie clinique (aboutissant au décès de la malade) permet de confirmer le pronostic défavorable que peut comporter une telle parasitose méconnue au début de ses manifestations quand elle a déclenché, comme peuvent le faire en d'autres cas virus, microbes ou médicaments, un processus d'atteinte plurifocale irréversible.

L'observation étudiée pourrait donc représenter un cas de "Collagénose éosinophilique disséminée" d'origine parasitaire.

C'est dire que l'existence d'une hyperéosinophilie massive tant en nombre relatif qu'en valeur absolue, doit inciter à mettre en oeuvre toutes recherches séro-immunologiques d'ordre parasitaire, viral, microbien, ou relatives à l'action de médicaments afin de réduire le champ des hyperéosinophilies dites essentielles ou cryptogénétiques et de tenter, si cette hyperéosinophilie s'avère persistante, d'envisager le processus d'un organisme en proie à une sollicitation antigénique continue à laquelle il finit par ne plus résister.

L'assocation d'un asthme sévère à une hyperéosinophilie massive apparaît comme un syndrome évocateur supplémentaire d'une affection pouvant revêtir un tel caractère de malignité.

oOo

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes Condisciples, Je promets et Je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, Je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, Je les instruirais ou les soignerais sans salaire ni engagement.

Si Je remplis ce Serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si Je le viole et que Je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Bon à imprimer
Le Président de Thèse
R. PAUTRIZEL

Vu le Président
de l'Université
de BORDEAUX II
H. BRICAUD

Vu le Chancelier
des Universités de
Bordeaux
J. BABIN

1. ALJEBOORI T.I.
Infections à Toxocara canis chez le babouin
Amer. J. Trop. Med. 1970, 19, 5, 815.

2. ALJEBOORI T.I. - IVEY M.
An improved hemagglutination technique for detecting antibody against Toxocara canis
Amer. J. Trop. 1970, 19, 244-248.

3. AMBROISE
Etude séro-immunologique de 10 parasitoses par les techniques d'immunofluorescence
Thèse Lyon 1969.

4. ANDERSON R.E.
Hyperéosiniophilia
Am. Intern. Med. 1968, 69, 1331.

5. AREAN V.
Les syndromes cliniques de la Larva Migrante Viscérale
Rev. Clin. Espan. 1964, 94, 1, 1-9.

6. ASHTON N.
Larval granulomatosis of the retina due to toxocara
Brit. J. Ophtal. 1960, 44, 129.

7. ATTAL C.
Infestation par Toxocara canis
Journées Parisiennes de Pédiatrie 1966
Ed. Med. Flammarion, 308.

8. BAZIN J.C.
Progrès récent dans le diagnostic immunologique des parasitoses
Vie médicale 1971 - n° Spec . décembre.

9. BEAU TYMAN K. - WOOLF A.
An Ascaris larva in the brain in association with acute anterior poliomyelitis
J. Path. Bact. 1951, 63, 634.

10. BEAVER P.C. - SNYDER C. - CARRERA G.
Chronic Eosinophilia due to visceral larva migrans
Pediatrics 1952, 9, 1, 7-19.

11. BEAVER P.C.
Toxocarose et éosinophilie tropicale
Bull. Soc. Path. Exot. 1962, 55, 4, 555-576.

12. BEAVER P.C.
Larva migrans
Exp. Parasit. 1956, 5, 587.

13. BERUCA
Parasitose Card.
EMC Coeur 1966 - A 10 - 11.021.

14. BEYLOT J.
Diagnostic d'une hyperéosinophilie sanguine
Presse Médicale 1969, 77, 311.

15. BIGUET J.
Le diagnostic immunologique des parasitoses humaines
Lille Med. 1967, 12, 1, 43.

16. BIGUET J. - CAPRON A.
Contribution de l'analyse immunoélectrophorétique à la connaissance des antigènes vermineux
Revue immunologique 1965, 29, 1, 5.

17. BIGUET J.
Les anticorps précipitants en allergie
Revue Française Allergol. 1970, 10, 1, 35.

18. BIRD A. - SMITH J.
Nematode Optic Neuritis
Am. J. of Ophtalmo, 1970, Vol 69, 1, 72.

19. BISSERU B.- WOODRUFF A.W.
Infection with adult toxocara canis
Brit. Med. J. 1966, 1, 1583.

20. BISSERU B.
The detection of circulating antibody
in human toxocara infections
J. Chir. Path. 1968, 21, 449.

21. BLANCHON
L'éosinophilie au cours des tumeurs malignes
Rev. Prat. 1953, 3, 6, 77.

22. BONNETTE J. - BRUSSIEURX J.
Un cas probable de Larva Migrans Viscérale
ou le diagnostic difficile d'une éosinophilie
Ann. Pediat. 1967, 14, (8-9), 587.

23. BOTTERO
Treatment of human intestinal helminthiase
with thiabendazole
Am. J. Trop. Med. 1965, 14, 618.

24. BOUCHARD R.
Etude immunologique des éosinophilies de l'enfant
C.M. Nov. 1971, 5391.

25. BOUCHER J.
Intérêt des tests cutanés avec un antigène
ascarien en cas de cycle vermineux incomplet
Sem. Hôp. Paris 1955, 31, 1623.

26. BOUR
Les grandes éosinophilies sanguines
Cah-Coll. Med Hôp. Paris 1964, 5, 8.

27. BOUSSER J. - CHRISTOL D.
A propos d'un cas de grande éosinophilie cryptogénétique à évolution rapidement mortelle
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1959, 75-211.

28. BRAIN-ALLAN B.
Encéphalite due à une infection par Toxocara canis
Lancet 1964. 7347, 1355.

29. BRAUN - DUGUID - ASHTON N.
Manifestations oculaires de l'infestation par Toxocara canis
Am. Ocubt. 1964, 123, 3, 217.

30. BRILL R. - CHURG J.
Allergic granumatosis associated with Larva Migrans
Am. J. Path. 1953, 23, 1208.

31. BOISSIERE
Hyperéosinophilie chez un enfant de 3 ans
CM 1971, 5216.

32. BUSSER
Eosinophilie et leucémie
Sang 1957, 28, 6, 553.

33. CASTAINGUE
Syndrome cerebelleux et éosinophilie cryptogénétique
Rev. Neurol. Déc. 1961.

34. CAVIER R.
Traité de Parasitologie, 1970, PARIS SEDES.

35. CHANDHURI R.
Tropical Eosinophilia experiments with Toxocara Canis
Lancet , 1959, 2, 493.

36. CHURG J. STRAUSS
Allergic granulomatosis, allergic angeitis ou periarterites nodosa
Am. J. Path. 1951, 27, 177.

37. CORNU P.
Les éosinophilies de l'enfant
Ann. Pediat. 1966, 42, 372, 73.

38. DANIS P. - PARMENTIER N.
Syndrome de "Visceral Larva Migrans" et atteinte oculaire
Bull. Soc. Belge Opht. 1966, 144, 899.

39. DALOUS A.
Eosinophilie familiale
Rev. Med Toulouse 1968, 4,10, 835.

40. DAVID MAHON
Recurrent pulmonary infiltrats with éosinophilia
N.Y. State - Journal of Medecine 1969, 69, 938.

41. DENT J. CARRERA G.
Eosinophilia in childhood caused by visceral larva migrans
J. Med. Soc. 1953, 105, 275.

42. DENT J. - NICHOLS R.
Visceral Larva Migrans
Amer. J. Path. 1956, 32, 777.

43. DICKSON W. - WOODCOCK R.C.
Larva Migrans Visceral
Arch. Dis. Child. 1959, 34, 173, 63.

44. DUGUID I.M.
Features of Ocular Infestation by Toxocara
Brit. J. Œhtal. 1961, 45, 789.

45. ENGFELDT-ZETTERSTROM R.
Dissiminated eosinophilic collagen disease
Acta. Med. Scand. 1956, 5, 153, 337.

46. EUZEBY J.
Les maladies vermineuses
1961, T. II, 2, 483.

47. FENDLER - BOUR
Les hyperéosinophilies au cours des cancers.
Press. Med. 1965, 73, 40, 2239.

48. FERNEX
Eosinophiles et Mastocytoses
Bull. Soc. Path. Exot. 1962, 4, 508.

49. FRANZ
Clinical trials with the thiabendazole
Amer. J. Trop. Med. 1965, 14, 383.

50. FRIEDMAN S. - HERVADA A.
Severe Myocarditis with recovery in a child with Larva Migrans visceral
J. Ped. 1960, 56, 1, 91.

51. GALLIARD H.
Larva Migrans viscérale
Press. Med. 1957, 65, 39, 916.

52. GALLIARD H.
Parasitologie et histologie de l'infestation à Toxocara
Am. Ocul. 1963, 122, 6, 618.

53. GALLIARD H.
Larva Migrans
G.M. 1969, 76, 12, 2463.

54. GENTILINI M. et CARBON Cl.
Diagnostic d'une hyperéosinophilie sanguine
G.M. 1969, 76, 29, 5380.

55. GOLVAN
Eléments de parasitologie 1970.

56. GOUDEMAND M. - CAPRONA
Les éosinophilies sanguines d'origine parasitaire en pratique hématologique métropolitaine
Lille Med. 1968, 13, 5, 541.

57. GOUDEMAND M.
Retentissement hématologique des parasitoses
Lille Med. 1968, 8, 538.

58. GOUFFAULT J.
Collagénose éosinophilique à localisation myocardique
Coeur et Med. Int. 1968, 7, 4, 581.

59. GOUJON
Ankilostomiase chez les transplantés antillais en métropole
Thèse Paris 1971.

60. HARANT
Parasitose médicale et pathologie exotique 1971.

61. HARVEY
Les aspects cliniques de la maladie primitive du myocarde.
Acquisition nouvelles en path. card. 1964, 7, 25.

61 Bis. HEINER D.
Visceral Larva Migrans
Syndrome in three sibblings
New Eng. J. Med. 1956, 254, 629.

62. HERBEUVAL R. - LARCANA
La grande éosinophilie maligne
Presse Med. 1966, 74, 29, 1537.

63. HOGAN M.J.
Visceral larva migrans and peripheral retinitis
JAMA 1965, 194, 13, 1345.

64. HOGARTH
Visceral larva migrans - Immunofluorescent examination in human sera - Immunol. 1966, 10, 217.

65. HUNTLEY - COSTAS M.D.
VLM syndrome - clinical characteristics and immunologic studies in 51 patients -
Pediatrics 1965, 36, 523.

66. HUNTLEY C.
Les facteurs antigamma globulines dans la larva migrans viscérale
J.A.M.A. 1966, 97, 7, 552.

67. IMBERT J.C.
Maladies parasitaires
Rev. du Prat. 1970, XX, n° 1.

68. IRVINE W.C.
Nématode endophtalmitis Toxocara Canis
Amer J. opht. 1959, 47, 185.

69. IVEY M.H.
Quantitative aspects of toxocara canis antigen antibody reactions
Am. J. Trop. Med. 1967, 16, 3, 315.

69 Bis. KAGAN J.
Serologic diagnostic of larva migrans
Clin. Pediat. (Phila) 1968, 7, 508.

70. JACQUINET J.P.
Sur deux cas de fibrose endomyocardique avec parasitose
Thèse Bordeaux 1971.

71. KAGAN-NORMA L.
Studies on the serology of visceral larva migrans
Journal of Immunol. 1954, 83, 297.

72. KANTZ
The prenatal migration of Toxocara Canis Larvae
Amer. J. Vet. 1966, 27, 789.

73. KARPINSKI F.
Larval granulomatosis
Am. J. Dis. Child. 1956, 92, 34.

74. LAMPKIN B.C.
Clinical manifestations of visceral larva migrans variability as related to duration of ingestion
Clin. Pediat. 1970, 9, 683.

75. LANCASTRE F.
Diagnostic et traitement actuel des distomatoses
Vie Med. 1967, 48, 1955.

75 Bis. LANCASTRE F.
Les éosinophilies parasitaires
Vie Med. 1969, 50, 30, 3581.

76. LAPIERRE J.
Maladies exotiques et parasitoses autochtones
Doc. Fournier 1969.

77. LAVIER G.
Les éosinophilies parasitaires
Sang. 1957, 28, 468.

78. LAVERNHE J. - LAFONTAINE E.
Réflexions sur l'étiologie des hyperéosinophilies sanguines. A propos de 430 observations
Presse Médicale 1966, 74, 21, 1077.

79. LEGER
Guide de parasitologie 1970.

80. LEWIS P.L.
Visceral larva migrans
Report of a case - Clin. Pediat. (Phila), 1962, 1, 19.

81. LORENTZ I.
Larva migrans viscérale
J. trop. Med. 1962, 65, 5, 112.

82. MAC DONALD R.
The value of iron therapy in pica
Pediatrics 1964, 34, 558.

83. MAC DOUGALL L.
Le traitement par le thiabendazole dans la larva migrans viscérale
Am. J. Trop. Med. 1969, 18, 6, 902.

84. MARCHAL G. - DU HAMEL G.
Grande éosinophilie sanguine à évolution maligne Larva Migrans Viscérale.
Sem. Hôp. de Paris 1963, 39, 35, 1655.

85. MANSON Ph.
Aspect histologique de larva migrans viscérale et son rôle diagnostic.
Am. J. Trop. Med. 1961, 64, 6, 129.

86. MERCER R.D. - LUND H.Z.
Larva ascariasis as a cause of theoric eosinophilia with visceral manifestations
Am. J. Dis. Child. 1950, 84, 46.

87. MESKALA
Les hyperéosinophilies in Pediatric par Debré et Lelong.
Flammarion 1964.

88. MOLINA Cl.
Pneumopathie à précipitines
Rev. Franc. Allergol. 1971, 11, 2, 141.

89. MONNIER J.
Diagnostic des éosinophilies
C.M. 1969, 241.

90. MOORE
Human toxocara canis encephalitis
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1962, 21, 201.

91. MOK
Visceral Larva Migrans
Rewiew of the litterature
Clin. Pediat. 1968, 7, 565.

92. MOREAU A.F. - MARY R.
La Toxocarose - maladie allergique à précipitines
Revue Fr. Allerg. 1971, 11, 3, 271.

93. NELSON J.D.
Traitement de la larva migrans viscérale par le thiabendazole
Am. J. Trop. Med. 1966, 15, 6, 930.

94. NICHOLS R.
The etiology of visceral larva migrans
J. of parasitology 1956, 2, 4, 349.

95. NOLAN
Chronic toxocaral endophtalmitis - Successful treatment of a case with subjonctival depot corticosteroïdes
Brit. J. Opht. 1968, 52, 276.

96. ODEBERG
Eosinophilia leukemia and dissiminated eosinophilie collagen disease - a disease entity
Acta Med. Scandina. 1965, 177, 129.

97. OLSON
Ocular toxocariasis in mice - Am. J. Trop. Med. 1970, 19, 2, 238.

98. O.M.S.
Helm inthes transmis par le sol 1964, n° 277.

99. OTTEN J. - MAURUS R.
Larva migrans viscérale (Toxocarose) avec manifestations oculaires
1966, 20, 6, 401.

100. PAUTRIZEL R.J.
Recherches expérimentales sur l'éosinophilie tissulaire provoquée par les helminthes
Thèse Bordeaux 1948.

101. PAUTRIZEL R.J. - CABANIEU G.
Allergie dans l'asthme 1958.

102. PAUTRIZEL R.J. - BAILENGER J. - TRIBOULEY J.
Utilisation d'un antigène distomine délipidé dans le diagnostic allergique de la distomatose à Fasciola Hépatica
Revue d'immunologie 1962, 26, 167.

103. PERCEBOIS G.
Sur l'existence d'oeufs de toxocara canis dans le sol de jardins publics
Ann. Med. Nancy 1968, 7, 52.

104. PERLINGIERO J.
Chronic eosinophilia - Report of case with necrosis, anemia and ascaris infestation
Amer. J. Dis. Child. 1947, 73, 34.

105. PHILLIPS J.A.
Co-existing Guillain Barré and visceral larva migrans
Pediatrics 1969, 44, 142.

106. POURFAR M.
Eosinophilies sanguines
New York State J. Med. 1968, 1947-52.

107. REUNION D'INFORMATION SUR LES HYPEREOSINOPHILES
Presse Med. 1962, 70, 2287.

108. RODRIGUEZ DE LA VEGA A.
Larva Migrans viscérale - Revista de la litteratura
Rev. Cubana Med. 1969, 8, 1, 1-12.

109. RUBIN M. KAUFMAN H.
An Intraretinal nematode
Tr. Am. opht. 1968, 72, 789.

110. SADUN E. - NORMA L.
The detection of antibodies due to infections with toxocara canis
Am. J. of Trop. Med. 1957, 6, 3, 562.

111. SAINTILLON
Le poumon à éosinophiles
Thèse Paris 1961.

112. SARAUX H.
Précis d'ophtalmologie
Masson 1969.

113. SCHOCHET S.
Encephalopathie humaine à Toxocara canis
Neurology 1967, 17, 3, 227.

114. SCHOPS T.
Granulomatoses allergiques dues à Larva Migrans
Thèse Paris 1957.

115. SCHNEIDER
Les maladies tropicales dans la pratique médicale courante 1967.

116. SEGUIER
Maladies vedettes 1957.

117. SHRAND H.
Visceral larva migrans (Toxocara canis infection)
Lancet 1964. 1, 1357.

118. SIGUIER
Les éosinophilies
Rev. Prat. 1957, 2°, n° Spec.

119. SMITH M.
Persistance and distribution of toxocara larvae in the tissus
Pediat. 1953, 12, 491.

120. SNYDER CH.
Visceral Larva Migrans
Pediat. 1961, 28, 1, 85.
Ten years'experience.

121. SOULIER J.P.
Les grandes éosinophilies sanguines
Presse Médicale 1962, 48, 2273.

122. SPRENT J.
On the invasion of the central nervous system by nematodes
Parasitology 1955, 45, 31.

123. SPRENT J.
Observation on the development of toxocara canis in the dog.
Parasitology 1958, 48, 184.

124. STOUT
Toxocara canis infections in baboons
Am. J. Trop. Med. 1970, 2, 249.

125. SUMNER D. TINSLEY E.
Encephalopathy due to visceral larva migrans
J. Neurol. Neurosurg 1967, 30, 580.

126. TURIAF J. - BASSET G.
Eosinophilie sanguine et infiltration pulmonaire associées
Revue de tuberculose et pneumo 1959, 23, 8, 9.

127. VIALA J. et PERRIN A.
Grande éosinophilie d'évolution mortelle - atteinte polyviscérale avec endocardite fibro-plastique
Lyon Med. 1967, 218, 1301.

128. VINKE B. - VAN DER SAR A.
Détermination de la valeur diagnostique d'un test dans l'infestation à toxocara canis
Bull. Soc. Path. Exot. 1962, 55, 4, 709.

129. VOISIN C. - MACQUET V.
Acquisitions récentes sur les infiltrats pulmonaires labiles avec grande éosinophilie sanguine
Lille Med. 1968, 13, 5, 575.

130. WILDER H.
Nematode endophthalmites
Am. Head opht. 1950, 51, 55, 99.

131. WILKNISON C.P.
Intraocular Toxocara
Amer J. Ophtal. Avril 1971, 71, 921, 30.

132. WISEMAN R. et LOVEL T.
Human infection with adult toxocara cati
B. Med. Journal 1969, 3, 5668, 454.

133. WISEMAN R.
Further toxocara skin sensitivity test animals
Trans Royal Society 1969, 63, 246.

134. WISEMAN R.
Evolution of a skin sensitivity test for the diagnosis of toxocara canis
Trans Royal Soc. 1970, 60, 239.

135. WISEMAN - FLECK
Toxoplasmal and toxocaral infections
British Med. J. 1970, 4, 5728, 152.

136. WOODRUFF A.W.
Infections with animal helminth as a factor in causing poliomyelitis and epilepsy
Brit. Med. J. 1966, 1, 1576.

137. WOODRUFF A.W.
Toxocariasis
Brit. Med. Journal Sept. 1970, 663.

138. ZINKHAM W.H.
Larva migrans viscerale due à Toxocara, cause d'éosinophilie
John Hopkins - Med. J. 1968, 123, 1, 41.

139. ZUELZER W.
Disseminated visceral lesions associated with extrême eosinophilia
Am. J. Dis. Child. 1949, 87, 153.

oOo